FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

Année 1964 N°57

THÈSE

présentée pour le Doctorat en Médecine

par

PFLIMLIN Adrien Jean Joseph

né à Altkirch (Haut-Rhin) le 1er Février 1932

Ancien Externe des Hôpitaux de Strasbourg

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'INTOLÉRANCE HÉRÉDITAIRE AU FRUCTOSE

Président : M. R. SACREZ, Professeur

FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

Année 1964 N°57

THÈSE

présentée pour le Doctorat en Médecine

par

PFLIMLIN Adrien Jean Joseph

né à Altkirch (Haut-Rhin) le 1er Février 1932

Ancien Externe des Hôpitaux de Strasbourg

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'INTOLÉRANCE HERÉDITAIRE AU FRUCTOSE

Président : M. R. SACREZ, Professeur

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

Doyen	MM.	FONTAINE
Doyen Honoraire		CALLOT
Assesseur		CALLOT

PROFESSEURS TITULAIRES

Anatomie	MEYER
Anatomie Pathologique	LE GAL
Biologie Médicale	KLEIN
Chimie Biologique	MANDEL
Embryologie	CLAVERT
Histologie	ARON Cl.
Hématologie	WAITZ
Hygiène et Bactériologie	TULASNE
Médecine Légale et Médecine Sociale	CHAUMONT
Parasitologie et Médecine Tropicale	CALLOT
Pharmacologie et Médecine Expérimentale	SCHMID
Physiologie	KAYSER
Physiologie Appliquée	METZ
Physique Biologique	CHEVALLIER
Clinique Chirurgicale A	FONTAINE
Clinique Chirurgicale B	WEISS
Clinique Médicale A	WARTER
Clinique Médicale B	STAHL
Clinique Dermatologique	N.....
Clinique de Pédiatrie et Puériculture	SACREZ
Clinique Neurologique	THIEBAUT
Clinique Gynécologique et Obstétricale	BURGER
Clinique Ophtalmologique	NORDMANN
Clinique Oto-Rhino-Laryngologique	GREINER
Chaire de Clinique de Pneumo-Phtisiologie	OUDET
Clinique Psychiatrique	KAMMERER
Pathologie Chirurgicale	JUNG
Chaire d'Electro-Radiologie	GROS
Pathologie Expérimentale	STEPHAN
Chaire de Thérapeutique	METZGER
Stomatologie	VEDRINE
Hydrologie	N.....

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Clinique Ophtalmologique	BRONNER
Hématologie	MAYER G.
Pathologie Nerveuse et Electroencéphalographie	ROHMER Fr.
Maladies Infectieuses	THIODET
Physiologie	MARX
Histologie	MARESCAUX

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie	WINCKLER
Hygiène et Bactériologie	MINCK
Biologie Médicale	KARLI
Anatomie Pathologique	BATZENSCHLAGER
Anatomie Normale	KORITKE
Clinique Gynécologique et Obstétricale	GANDAR

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM. APROSIO
BOCKEL
BOLLACK
BURGHARD
CHAMBON
CHAMBRON
DORNER
EBTINGER
FINCKER
FRANK P.
GRENIER
ISCH
ISRAEL
JAHN
JUIF
KELLER B.
KIENY
KIRN
LAVILLAUREIX
LEVY J.M.
MANTZ
MULLER P.
ROEGEL
SCHAFF
SCHNEEGANS
SCHWARTZ
SCHVINGT
SIBILLY
WARTER P.
WEILL J.P.
WITZ

AGREGES

MM. CHAMPY, FRANK, KLOTZ, MARCOUX, MEHL.

AGREGES LIBRES

MM. BEYER
BUCK
FORSTER
HOLLENDER
KUHLMANN D.
KUNTZMANN
MULLER J.N.
VOEGTLIN

DIRECTEUR DE L INSTITUT DENTAIRE

M. VEDRINE

CHARGES D' UN COURS D'ENSEIGNEMENT COMPLEMENTAIRE

MM. MATHIS, MOISE, MUGLER A., SINGER, TISSIER, Mme MAYER S.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ARON M.
BARRE
BENOIT
HANNS
REDSLOB
ROHMER
ROEDERER
VAUCHER
VINTEMBERGER

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ni les approuver, ni les improuver.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Etre suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs, ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

A tous ceux qui me sont chers.

A notre Maître et Président de Thèse, Monsieur le Professeur R. SACREZ :

Qu'il veuille trouver ici l'expression de notre gratitude pour la bienveillance qu'il nous a montrée aussi bien en nous guidant dans ce travail qu'en nous permettant de suivre son enseignement.

A notre Jury de Thèse :

Nous le remercions d'avoir bien voulu accepter de juger ce travail.

A nos Maîtres d'Externat :

Les Professeurs : *J. STAHL*

A. G. WEISS

P. MULLER

J. NORDMANN

G. GREINER

INTRODUCTION

C'est en 1908, que le médecin anglais, Sir Archibald GARROD (58), introduit en médecine le concept de maladie par erreur innée du métabolisme. A propos de l'alcaptonurie, il évoque la possibilité d'un rapport étroit entre l'action d'un gêne et l'existence d'un trouble métabolique constitutionnel.

Depuis lors, d'autres maladies relèvent d'une erreur innée du métabolisme ; on compte actuellement environ une vingtaine d'affections qui résultent d'un déficit enzymatique.

L'intolérance héréditaire au fructose est une des dernières venues dans le groupe des maladies héréditaires portant sur une déviation du métabolisme des hydrates de carbone ; c'est aussi une des plus intéressante par la variété de ses aspects cliniques, par les problèmes physiopathologiques qu'elle pose, et enfin par l'influence favorable exercée par le traitement précoce à base d'un régime sans fructose.

En donnant à notre travail le titre de "Contribution à l'étude de l'Intolérance Héréditaire au Fructose", nous ne nous sommes point dissimulé combien un cadre aussi vaste est au-dessus de notre portée. Dans le courant de nos recherches, nous nous sommes trouvé aux prises avec de nombreuses difficultés que les savants conseils de notre Maître, Monsieur le Professeur R. SACREZ et de Monsieur le Professeur Agrégé J.G. JUIF, nous ont aidé à vaincre. Qu'il nous soit permis de leur exprimer ici notre entière reconnaissance, et de les remercier de l'honneur qu'ils nous ont fait en acceptant de présider et de juger notre thèse.

Après un bref historique, nous avons étudié les principales caractéristiques physico-chimiques, ainsi que le métabolisme du fructose.

Nous avons ensuite rappelé l'observation d'un cas d'intolérance héréditaire au fructose, observé et publié par Monsieur le Professeur R. SACREZ et ses collaborateurs.

Dans le chapitre suivant, nous avons fait une étude clinique d'ensemble à propos de 34 observations, dont 6 observations anamnestiques, que nous avons pu recueillir dans la littérature.

Après l'étude du diagnostic, nous terminons ce travail par l'étude physiopathologique et le traitement de la maladie.

CHAPITRE 1.

HISTORIQUE

En 1956, CHAMBERS et PRATT (21.) individualisent pour la première fois l'intolérance au fructose chez une jeune femme de 24 ans, qui présentait depuis le sevrage, à l'âge de 10 mois, des crises de Nausées et des Vomissements, après l'ingestion de fruits et de sucre de canne.

Ces auteurs notent l'élévation de la fructosémie ainsi que l'existence d'une discrète fructosurie, révélée par la chromatographie sur papier, mais ils ne mentionnent ni l'hypoglycémie, ni d'étude enzymatique. Ils émettent l'hypothèse d'un blocage du métabolisme du fructose avant sa transformation en fructose-6-phosphate, et rangent cette affection sous le terme "d'Idiosyncrasie au Fructose", maladie responsable de vomissements au cours du sevrage.

Un an plus tard, FROESCH, PRADER, WOLF, LABHARDT et STUBER (52.) ont la chance et le mérite, de reconnaître la maladie chez 7 membres d'une même famille, tous issus d'une même lignée originaire d'un même village du Canton d'OBWALDEN en Suisse. Ces auteurs font une description magistrale de la maladie. Ils reconnaissent son caractère familial et héréditaire, lié à une transmission autosomique et récessive. L'affection prend à partir de ce moment là le nom d'Intolérance Héréditaire au Fructose. FROESCH et Coll. mettent encore l'accent sur les manifestations hypoglycémiques et sur la baisse de la phosphorémie par l'absorption de fructose. Leur enquête biologique aboutit à l'hypothèse d'un déficit en 1-phosphofructaldolase, déterminant un bloc métabolique au niveau du fructose - 1 - phosphate.

En 1959, WOLF (176.) étudie la maladie chez un nourrisson de 9 mois dont le père présente également, depuis la première enfance, des symptômes mineurs de la maladie et une épreuve de tolérance anormale au fructose. Cette observation est la seule qui s'inscrit contre les règles de l'hérédité récessive.

En 1961, à propos d'une petite malade étudiée la même année par DUBOIS (39.), et à propos du premier cas d'I.H.F. connu et étudié en France par JEUNE (80.) et par Madame BONNEFOY (16.), HERS de Louvain (72.) apporte la preuve directe du déficit en aldolase hépatique, par une

étude enzymatique effectuée sur des fragments de foie prélevés par ponction à l'aiguille. DUBOIS (39.) prouve par une épreuve combinée au radioglucose et au fructose, que l'action hypoglycémique du fructose, résulte de la diminution de la captation et de la libération hépatique glucose.

Vers la fin de la même année, DORMANDY (38.) publie l'observation concernant une malade adulte, âgée de 51 ans, considérée et traitée depuis l'âge de 13 ans comme une malade neurologique atteinte de crises épileptiques à répétition, d'ataxie et de légers troubles mentaux, symptômes qui régressent rapidement par la supression du fructose de l'alimentation. Mais chez cette malade existait également une mauvaise tolérance à l'ingestion orale de galactose, avec hypergalactosémie et chute de la glycémie vraie. L'absence de déficit en diphospho-galacto-uridyltransférase ayant permis d'éliminer le diagnostic d'une galactosémie, DORMANDY émet à ce sujet l'hypothèse d'une inhibition compétitive du métabolisme du galactose par un métabolite intermédiaire du fructose.

En 1962, LELONG et Coll. (95.) contribuent à préciser le tableau clinique et biologique de cette maladie. Peu après, Monsieur le Professeur SACREZ et ses coll. (144.) rapportent un cas mortel d'intolérance héréditaire au fructose. Ils fournissent une contribution importante à la description clinique de la maladie ; leur enquête enzymatique et biochimique aboutit à la découverte d'un déficit en aldolase intestinale associé à un trouble de l'absorption intestinale de glucose, après administration de fructose. Ce trouble participe à l'aggravation du "blocage énergétique" secondaire aux perturbations enzymatiques induites par l'accumulation de fructose-1-phosphate. Ces auteurs insistent également sur la difficulté que peut présenter l'application d'un régime strict sans fructose.

En Finlande, PERHEENTUPA et Coll. (127.) étudient la même année 4 cas d'I.H.F. appartenant à deux familles. Ces auteurs effectuent des recherches enzymatiques, mais s'attachent tout particulièrement à étudier le comportement des acides gras libres, au cours de l'administration de fructose. SAMOLS et DORMANDY (146.) en Angleterre, et KNORR et WITTERMANN (88.), en Allemagne, font les mêmes recherches.

En 1963, le nombre de cas connus s'accroit encore, DURAND, RAZZI et Coll. (42) reconnaissent la maladie chez un jeune italien de 24 ans. D'autres auteurs : KAPLAN (83.), BARBÉ (5), COUTEL et Coll. (32.) apportent leur contribution à l'étude de cette intolérance.

CORNBLATH et Coll. (29.) publient 5 cas appartenant à 2 familles, LEVIN, OBERHOLZER et Coll. (102.) signalent enfin la maladie chez deux germains et chez un autre enfant. Ces auteurs étudient surtout le comportement du magnésium sérique en rapport avec l'administration de fructose.

Plus récemment, GENTIL et Coll. (62.) complètent les investigations biologiques chez des malades de COUTEL, DIVET et LELONG pour donner une explication plus complète de l'hypoglycémie sous charge en fructose.

Ainsi en moins de huit ans, plus de 30 cas d'I.H.F. ont été observés, ils nous permettront de dégager les divers aspects cliniques et biochimiques d'une maladie dont la pathologie se situe, d'après une expression empruntée à M. LAMY, (92.) "au carrefour de la génétique et de la biochimie, qui est déjà celle d'aujourd'hui ; mais sera plus encore, celle de demain".

Pour la commodité de l'exposé, nous utiliserons dans ce travail, les abréviations suivantes :

I.H.F. : Intolérance héréditaire au fructose.

F.1.P. : Fructose - 1 - Phosphate.

F.1.6.D.P.: Fructose - 1 - 6 - Diphosphate.

G.1.P. : Glucose - 1 - Phosphate.

G.6.P. : Glucose - 6 - Phosphate.

P.G.A. : Phosphoglyceraldéhyde.

A.T.P. : Adénosine triphosphate.

A.D.P. : Adénosine diphosphate.

D.P.N. : Diphosphopyridine nucléotide.

T.P.N. : Triphosphopyridine nucléotide.

E.C.F. : Epreuve de charge au fructose.

CHAPITRE 2.

RAPPEL BIOCHIMIQUE: LE METABOLISME DU FRUCTOSE

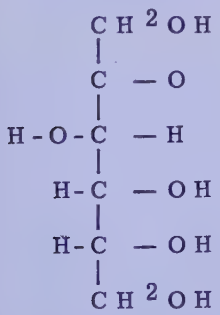
Avant d'entreprendre l'étude clinique et physiopathologique de l'I.H.F., il importe de rappeler dans les grandes lignes les principales caractéristiques biochimiques du fructose, de tracer un schéma très simplifié de son métabolisme général et de son utilisation par l'organisme.

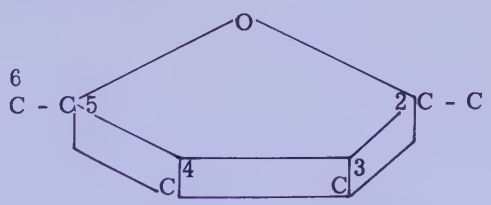
Les principales étapes du métabolisme du fructose sont mieux connues depuis les travaux de HERS (71.) et de LEUTHARDT (100.). Les progrès réalisés dans l'étude des maladies héréditaires touchant le métabolisme des hydrates de carbone, n'est sans doute pas étranger au regain d'actualité pour un sucre d'importance secondaire en tant que source d'énergie. Son utilisation privilégiée chez le diabétique (164.), ses applications en thérapeutique ont certes également contribué à mieux connaître le fructose.

A - FRUCTOSE -

PROPRIETES PHYSIQUES ET BIOCHIMIQUES

Le fructose, encore appelé lévulose, est un holoside cetonique, isomère du glucose et du mannose, de formule :





Fructo - Furanose

Appelé D - fructose, bien que lévogyre, en raison de ses relations génériques avec le D - glucose et le D - mannose, il est très soluble dans l'eau ; à l'état cristallisé anhydre il fond entre 102° et 104°. Son pouvoir rotatoire est fortement lévogyre et son

$$\left[\alpha\right]_{D}^{20°} = -93°$$

Le fructose, porteur d'une fonction pseudo-cétonique, est un sucre réducteur ; il donne le même osazône que le glucose. En milieu acide il donne un dérivé furfural servant à la réaction de Sélivanoff (1887), basée sur la formation d'un complexe coloré avec le resorcinol ; la méthode de dosage selon ROE (140.) dérive également de cette dernière propriété. Son identification ainsi que sa séparation des autres sucres se fait actuellement par le procédé de la chromatographie sur papier. Le D - fructose se trouve combiné sous forme de fructofuranose, à de nombreux holosides, tel au glucose pour donner le saccharose.

B - LES SOURCES DU FRUCTOSE -

Le fructose est un constituant de la plupart des végétaux où il se trouve soit :

a) A l'état libre :

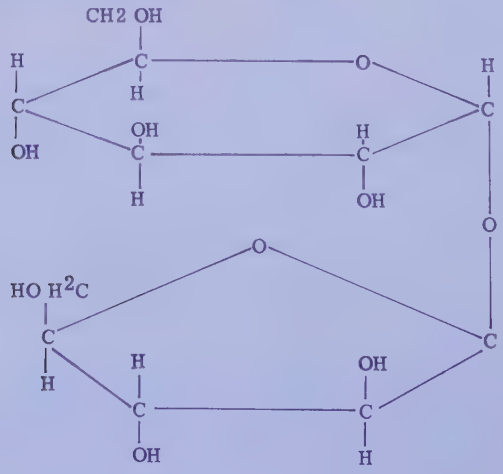
Sous forme de fructopyranose dans la plupart des fruits (pommes, poires) et dans le miel où il représente 50 % du sucre.

b) A l'état combiné :

Dans les polysaccharides végétaux tels que :

- L'inuline : que l'on trouve à un pourcentage élevé dans les topinambours, les artichauts et les racines de chicorée. Elle est transformable en fructose par hydrolyse sous l'influence de l'eau à ébullition, et de l'acidité gastrique.

- Le saccharose : diholoside, où le fructose est lié à une molécule de glucose. Il s'agit ainsi de l'α - D glucopyranosido - β - D - fructofuranoside de formule



Glucopyranose α

Fructofuranose β

On le trouve sous forme de sucre de canne et de betteraves ; il est un constituant important des carottes, des betteraves, des navets, pour ne citer que des végétaux courants.

- Le lévulosane : qui est un anhydride de lévulose.

- Le gentianose : qui est un extrait de la gentiane jaune.

- Le stachyose : triose tiré des crosnes du Japon.

c) Il nous parait également utile de rappeler que plusieurs exsudations sucrées provenant de différentes feuilles et d'écorces contiennent une certaine quantité de fructose. C'est ainsi, par exemple, que la manne de Briançon est extraite des feuilles de mélèze et contient du fructose.

d) Le fructose peut aussi être ingéré avec divers médicaments, rangés sous le nom de saccharlés. Il s'agit alors principalement de sirops divers, de saccharures, de pastilles et de tablettes contenant une proportion variable de fructose en tant que conservant d'édulcorant ou d'excipient.

e) Le fructose a été finalement mis en évidence en quantités variables dans l'organisme humain et animal. Ainsi, dès 1855 Claude BERNARD (Hers cit.) a découvert du fructose dans le liquide amniotique de la vache. ZIMMER (178.) trouve du lévulose dans les urines d'un malade diabétique en 1876. WALLENFELS (169.), grâce à des procédés plus récents, a décelé de 5 à 10 mgr. % de fructose libre dans le sang de mamifère. EYMER (cité par FALCK : 44) en trouve jusqu'à 3,7 mgr. % dans le sang de nouveau-né, alors que HITCHCOOK, lors d'études chez la brebis, en décèle jusqu'à 80 mgr. % dans le cordon ombilical de ces animaux en fin de gestation. Le Professeur SACREZ et Coll. ont trouvé de 0,5 à 1,5‰ de fructose dans le lait de femme, suivant la nourriture de la nourrice (144.). Certains organes arrivent enfin à synthétiser ce sucre à partir du glucose (71.).

C - LA DIGESTION ET L'ABSORPTION INTESTINALE DU FRUCTOSE -

1. LIEU DE LA DIGESTION ET DE L'ABSORPTION DU FRUCTOSE.

- Dans la bouche et dans l'estomac, le fructose ne subit pratiquement aucune action digestive.

- Dans la lumière du duodénum et de la partie proximale du jéjuno-iléon, les di- et polyholosides sont séparés.

Le saccharose est attaqué par deux types d'enzymes, une α glucosidase et les β - fructosidases (invertase intestinale) (84) qui hydrolysent ce sucre en glucose et en fructose libre. L'inuline ne subit qu'une simple hydrolyse sous l'effet de l'acidité gastrique.

Le fructose, plus rarement ingéré à l'état d'ose est ainsi libéré de ses combinaisons par hydrolyse, pour devenir un sucre simple, seul assilimable, absorbé dans le duodénum et le premier tiers du grêle.

2. LE MECANISME DE L'ABSORPTION INTESTINALE DU FRUCTOSE.

L'absorption intestinale du fructose comporte certaines particularités qui méritent d'être signalées d'emblée :

a) L'absorption intestinale du fructose est environ deux fois plus lente que celle du glucose. Cette notion a été précisée par CORI dès 1925 (84 cit.), et a été rappelé plus récemment par MEHNERT et STUHLFAUTH (109). CORI admettant égale à 100 la vitesse d'absorption du glucose, il trouve celle du fructose égale à 43.

b) La vitesse d'absorption du fructose n'est pas proportionnelle à la concentration du sucre dans la lumière intestinale, mais elle est fonction de la présence d'autres sucres ou même d'une substance non glucidique. C'est ainsi que la présence de galactose réduit la vitesse d'absorption du fructose de moitié. Il existe ainsi un certain antagonisme compétitif pour le galactose et le fructose, déjà mis en évidence par CORI en 1926. (16.)

c) Le mécanisme de l'absorption intestinale du fructose est loin d'être entièrement élucidé. On n'en connait à l'heure actuelle que quelques éléments qui permettent d'en tracer un schéma simple. Deux modalités de l'absorption du fructose se sont dégagées des multiples études consacrées à ce problème : l'absorption passive et l'absorption active.

1 - L'absorption passive :

Il s'agit d'un phénomène passif ressemblant à la diffusion osmotique, n'exigeant aucun apport d'énergie et se déroulant sans participation cellulaire. Cette absorption ne peut pas réaliser de transport contre un gradient de concentration. La vitesse de diffusion est proportionnelle à la différence de concentration de la substance envisagée de part et d'autre de la membrane, et ne sont susceptibles de diffuser que les molécules dont le diamètre est inférieur à celui des pores de la membrane. L'inuline dont le P.M. est 5000 ne peut ainsi pas être absorbé. Ne peuvent pénétrer que les composés dont le P.M. est inférieur à 400 (173). La théorie de l'absorption passive est défendue par des auteurs tels CRANE (33.) et REINHOLD et Coll. (138.).

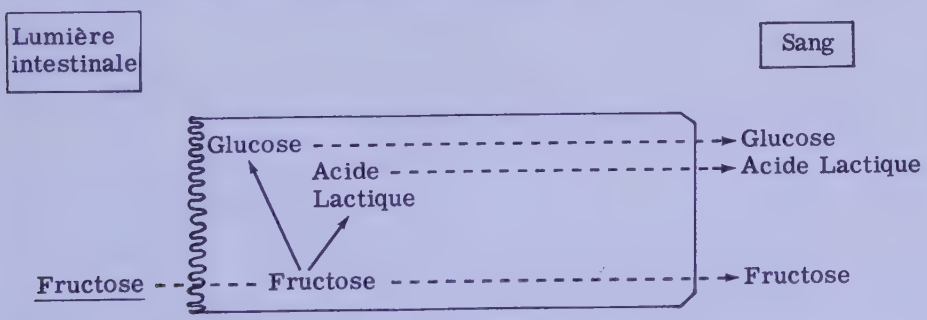
2 - L'absorption active :

A été envisagée par plusieurs auteurs qui admettent avec VERZAR (167.) que l'absorption du fructose est régie par des processus énergétiques, sous-entendant un phénomène cellulaire actif, dominé par la formation d'ester phosphorique rendue possible, soit par la présence d'enzymes intestinaux appelés phosphorylases, soit par l'augmentation d'autres processus de phosphorylation (SOLS 157.). Ce phénomène parait être général et il apparait à ces auteurs, que tous les sucres, à l'exception des pentoses, sont incapables de passer à travers la lumière intestinale, sans phosphorylation préalable. Le transport du sucre s'effectuant dans les cellules épithéliales de l'intestin, capables d'effectuer ce transport "contre courant" (REINHOLD : 138).

Le fait que les inhibiteurs des phosphatases (phloridzine, iodoacétate) ainsi que tous les poisons de la respiration cellulaire, entrainent un trouble sérieux, voire un blocage complet de l'absorption des oses, parait confirmer de manière irréfutable l'hypothèse de la phosphorylation. En dépit de ces faits, apparemment bien établis, plusieurs auteurs ont apporté des arguments contre l'hypothèse de la phosphorylation. CRANE et KRANE (1956 - 1959), KAYSER cit. (84.) montrent qu'une absorption active, contre un gradient osmotique, est possible sans qu'il y ait possibilité de phosphorylation en position 1 ou 6. Ils établissent en outre les caractères structuraux que doit posséder un sucre pour être transporté activement (groupement OH en position 2), et ils ne peuvent pas mettre en évidence de réaction chimique indispensable à l'absorption. Pour CRANE, le fructose pénètrerait dans la cellule épithéliale de la muqueuse intestinale grâce à un transporteur mobile. Un autre aspect de l'absorption du fructose réside dans le fait qu'une certaine quantité de fructose est transformée directement sur place en glucose (137.).

KIYASU et CHAIKOFF (87.) ont étudié l'absorption du fructose dans des anses intestinales de cobaye, perfusées in situ. Ils ont confirmé la formation de glucose au cours de l'absorption intestinale. Cette notion n'est pas nouvelle, car BOLEMANN et MANN (Hers. cit.) ont montré dès 1931, que le fructose empêchait les convulsions hypoglycémiques du chien hépatectomisé, mais non chez l'animal éviscéré. La transformation du fructose en glucose est rendue possible grâce à la présence d'une fructokinase et d'une aldolase mis en évidence par HERS dans la muqueuse intestinale (71.). KIYASU et CHAIKOFF ont par ailleurs trouvé, par cathétérisme de la veine mésentérique du rat durant l'absorption de radio-fructose, jusqu'à 50 % d'acide lactique (87.).

Lors de conditions d'expériences analogues, ces mêmes auteurs ont vu que la quantité de fructose absorbé atteint 20 % chez le cobaye et environ 50 % chez le lapin (87.). La figure suivante résume bien les hypothèses nouvelles concernant l'absorption du fructose :



Différentes voies suivies par le fructose au niveau de la cellule épithéliale de l'intestin grêle - d'après WILSON (173.)

Le fructose absorbé se retrouve ainsi dans la veine porte sous forme d'un mélange de fructose, de glucose et de lactate dont les proportions varient avec l'espèce animale. Le fructose arrive ainsi au foie, où se

situe l'étape métabolique essentielle de ce sucre.

D - LE CATABOLISME DU FRUCTOSE -

La principale étape catabolique du fructose se situe au niveau du foie où le sucre subit un sort privilégié. Selon MENDELEFF et WEICHSELBAUM, 1953 (111.) 30 % à 50 % du fructose arrivant par le système porte sont utilisés par le foie. Dès 1893 MINKOWSKI observe la transformation du fructose en glycogène. La transformation du fructose en glucose a été constaté en 1914 par ISAAC sur des foies de chiens perfusés. Toutes ces observations sont confirmées par les travaux de CORI et Coll. en 1950 (84 cit.). RENOLD et Coll. en 1953 (HERS : 71), LEUTHARDT et Testa. (HERS : 71), qui utilisent des coupes de tissus hépatiques homogénéisés, en présence de fructose marqué. CHERNICK et CHAIKOFF (24.), pour leur part, avaient observé le matébolisme du fructose en acide lactique et en CO_2

Ce n'est que plus récemment que HERS et LEUTHARDT ont apporté par des études plus approfondies, avant tout en matière d'enzymologie, une connaissance plus complète du métabolisme du fructose au niveau du foie.

Deux voies de transformation se présentent au fructose, au niveau de la glande hépatique. LA VOIE PRINCIPALE FRUCTOKINASIQUE, et des voies accessoires, hexokinasique, musculaire et rénale.

I - LA VOIE PRINCIPALE - FRUCTOKINASIQUE

1. TRANSFORMATION DU FRUCTOSE EN FRUCTOSE-1-PHOSPHATE.

La voie métabolique principale du fructose est celle qui conduit à la transformation du fructose libre, amené par le courant porte, en fructose-1-phosphate, grâce à l'intervention de la fructokinase, enzyme spécifique élaborée et stockée essentiellement au niveau du foie ; mais également présente à des taux variables dans le tissu intestinal, rénal et musculaire. Cependant seule la fructokinase hépatique possède une très grande affinité pour le fructose. Elle est totalement inactive sur le D-glucose, le D-galactose et le D-mannose, mais elle attaque également le L-sorbose et le D-tagatose (71.). La réaction fructokinasique est activée par la présence de l'ion K^+ et d'ions Mg^+.

2. SCISSION DU FRUCTOSE-1-PHOSPHATE EN DEUX TRIOSES.

L'étape suivante est régie par l'action de l'aldolase hépatique sur le F-1-P qui est scindé en deux trioses :

- Le phospho-dihydroxy-acétone (P.D.A.) et le D-glyceraldéhyde (D.G.A.).

La réaction aldolasique est de connaissance relativement récente. En effet, encore en 1951, CORI, OCHOA, SLEIN et CORI (28.) émettent l'hypothèse de la transformation du Fr. 1-P élaboré au cours de l'étape fructokinasique, en Fructose-6-Phosphate, grâce à une phosphofructomutase, ho-

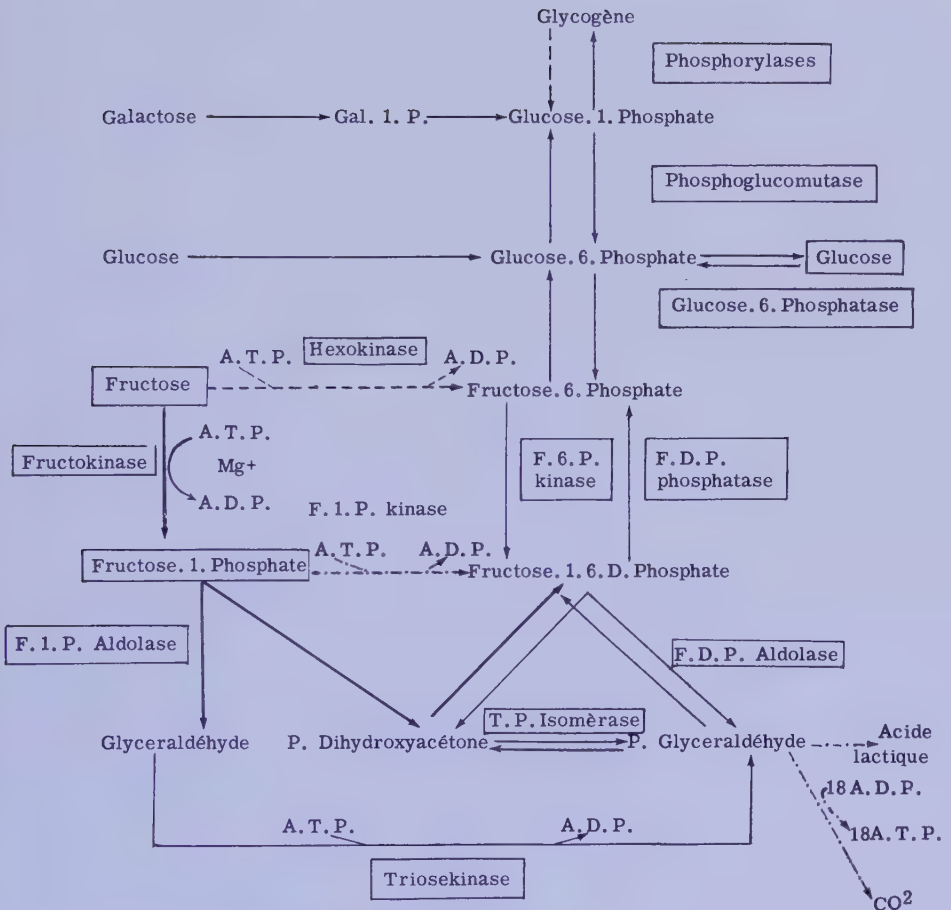


Tableau n° 1.

SCHEMA DU CATABOLISME DU FRUCTOSE.

——— voie principale.

---------- voie héxokinasique.

- - - - - - - voie musculaire.

mologue de la phosphoglucomutase. Cette hypothèse basée sur des observations de transformation de F-1-P en F-6-P par des extraits hépatiques n'a pas pu être vérifié, ni par HERS et KUSAKA (70.), ni par LEUTHARDT et WOLF (98.).

Partant des travaux de LOHMANN et SCHUSTER (1936), HERS et Coll. (71.) arrivent à la conclusion que le F-1-P est scindé en deux trioses par une aldolase spécifique du foie.

L'aldolase, découverte dès 1934 par MEYERHOF et LOHMANN, se trouve dans la fraction soluble de la cellule hépatique. Si le sens de la réaction aldolasique est admis à présent par tous les auteurs, il ne demeure pas moins le problème de l'unicité ou de la dualité de cet enzyme.

a) HERS, pour sa part, admet l'existence d'une aldolase hépatique unique, qui présiderait à la scission du F-1-P en P.D.A. et en D.G.A., mais qui agirait aussi comme enzyme hydrolysant du fructose-1-6-diphosphate, issu de la dégradation du glucose, et aboutissant aux mêmes trioses que précédemment.

A l'appui de cette hypothèse, HERS réalisa en collaboration avec P. JACQUES (68.) des expériences sur préparations purifiées de foie de lapin, en présence de F-1-P et de F-1-6-diphosphate. Ils observèrent que la vitesse de scission, à saturation de substrat (F-1-P et F-1-6-D.P.), fut la même pour ces deux esters, en notant toutefois que l'affinité pour le F-1-6 D.P. est cent fois plus grande que pour le F-1-P.

HERS précise en outre que l'aldolase est unique dans le foie et diffère de l'aldolase musculaire, agissant spécifiquement sur le F-1-6 Diphosphate. R. DEBRE, Cl. DREYFUS et Coll. (36.) arrivent à la même conclusion, en partant de la détermination de l'activité enzymatique sérique au cours des polycories glycogéniques.

b) LEUTHARDT et WOLF (98.) avancent à partir de 1954 l'hypothèse d'une dualité enzymatique dans le foie, et concluent à l'existence de deux enzymes spécifiques :

. Une 1-Phosphofructaldolase existant dans le foie, le rein et la muqueuse intestinale et spécifiquemment active sur le F-1-P.

. Une Diphosphofructaldolase commune au tissu hépatique et musculaire et à action spécifique sur le F-1-6-D.Phosphate.

KALETTA - GMUNDER et Coll. (81.) en réussissant une séparation chromatographique de l'aldolase en deux zones distinctes, en opérant sur des extraits de foie de lapin, paraissent apporter une confirmation irréfutable à l'hypothèse de LEUTHARDT et WOLF. Cependant ni HERS et G. JOASSIN (72.) ni PEANASKY (124.) n'ont réussi à reproduire l'expérience de KALETTA et GMUNDER. Aussi maintiennent-ils l'hypothèse de l'unicité enzymatique, tout en faisant une approche vers la théorie dualiste par l'idée que la différence d'action de l'aldolase pourrait résulter, soit d'une adaptation enzymatique différente, soit de la survivance d'une enzyme à l'état foetal ; en

effet, l'aldolase hépatique de plusieurs prématurés était de 2 fois à 5 fois plus active sur le F.D.P. que sur le F.1.P. à l'image de ce qui se passe dans l'intolérance héréditaire au fructose.

3. LE DEVENIR DES TRIOSES RESULTANT DE LA REACTION ALDOLASIQUE.

a) Le phosphodihydroxyacétone :

Il s'agit d'un métabolite intermédiaire rencontré au cours de la dégradation du glucose. Il peut suivre deux voies :

. Soit être transformé en phosphoglycéraldéhyde, sous l'influence d'une triose-phosphate-isomérase, et être dégradé jusqu'au stade acide pyruvique ou acide lactique.

. Soit entrer dans la voie de la néoglycogénèse. En effet le P.D.A. et le P.glycéraldéhyde peuvent se condenser en fructose - 1 - 6 - diphosphate grâce à l'action de la 1-6-diphosphofructaldolase de LEUTHARDT, présente dans le foie et le muscle.

Le F-1-6-D.P. donne du fructose-6-phosphate sous l'action d'une hexose-diphosphatase.

Le Fr-6-P ou ester de NEUBERG, est catalysé en glucose-6-phosphate, ou ester de ROBINSON par la glucose-6-phosphate-isomérase ou phosphohexomutase.

L'ester de ROBINSON devient du G-1-P grâce à la phosphoglucomutase. Ce glucose-1-phosphate peut être transformé en glycogène sous l'influence d'une phosphorylase ou bien une glucose-6-phosphatase peut transformer l'ester de ROBINSON directement en glucose utilisable par l'organisme.

b) Le D-Glycéraldéhyde :

Peut être directement phosphorylé en D-phosphoglycéraldéhyde ou bien son métabolisme peut se confondre avec celui du glycérol et rejoindre la chaine glycolytique au niveau de la phosphodioxyacétone (71).

. HERS et KUSAKA (70.) admettent la phosphorylation directe du D-glycéraldéhyde en phospho-glycéraldéhyde grâce à une phosphokinase hépatique, présente dans des extraits de foie riche en aldolase et en triose phosphate isomérase.

. WOLF et LEUTHARDT (174.) - KATTERMANN et Coll. (82.) expliquent le métabolisme de la D-glycéraldéhyde par sa réduction en glycérol sous l'effet d'une déhydrogénase. Une glycérokinase conduirait à la formation d'alpha-glycérophosphate, elle-même transformée en phosphodihydroxyacétone grâce à une glycérophosphate oxydase.

Les produits de dégradation de la voie principale fructokinasique

arrivent ainsi à servir à la néoglycogénèse.

EN RESUME : Le fructose sous l'action de la fructokinase hépatique spécifique, activée par les ions K^+ et Mg^+, est phosphorylé en fructose-1-phosphate. Cet ester mono-phosphorique est scindé par l'aldolase hépatique (HERS) ou la 1-phosphofructaldolase (LEUTHARDT) en D-glycéraldéhyde et en phosphodioxyacétone. Ce dernier triose est partiellement transformé par la triosephosphate isomérase en P.-glycéraldéhyde.

Les deux triosephosphate se condensent encore une fois sous l'effet de l'aldolase pour aboutir finalement au fructose-1-6 diphosphate. Cette réaction exigeant également la présence de Mg^+ qui active l'hexose diphosphatase qui fait disparaitre le fructose-1-6-diphosphate, en l'hydrolysant en F-6-P et P. inorganique. Ces produits de scission rejoignent finalement la grande voie glycolytique et servent à la néoglycogénèse.

II - LES VOIES ACCESSOIRES DU METABOLISME DU FRUCTOSE

1. LA VOIE HEXOKINASIQUE :

A une importance métabolique secondaire. Elle conduit à la formation de fructose-6-phosphate par l'intermédiaire d'une hexokinase non spécifique, présente dans le foie, le muscle et certainement aussi dans d'autres tissus. Cette kéxokinase possède beaucoup moins d'affinité pour le fructose que pour le glucose, et cette voie n'est guère utilisée par l'organisme à l'état normal.

2. DANS LE MUSCLE :

Une 1-phosphofructokinase agit directement sur le F-1-P pour le transformer en F-1-6. Diphosphate (SLEIN et Coll. 1950) (156.). Cette phosphofructokinase ne se trouve que dans le muscle. HERS n'exclut cependant pas complètement l'hypothèse d'une scission aldolasique du F-1-P, suivie d'utilisation de la glycéraldéhyde par un mécanisme encore inconnu.

3. DANS LE TISSU RENAL :

La transformation du fructose en glucose a été établie par GODA (1938), STEWARD et THOMPSON (1941) et REINECKE (1944) (HERS). La présence d'une fructokinase, d'aldolase et de glucose-6-phosphatase de type hépatique confirme la participation du tissu rénal à l'utilisation du fructose.

4. LE CERVEAU :

Est incapable d'utiliser le fructose. Certains auteurs cités par HERS (71.) rattachent cette déficience à l'imperméabilité de la barrière hématoencéphalique au fructose.

La fructokinase semble absente du tissu cérébral. Cependant SLEIN et CORI (1950) (150.) utilisent du fructose à la place du glucose en faisant intervenir l'hexokinase non spécifique.

TAGNON et Coll. (en 1959) (165.) réussissent à prévenir les signes cliniques et électroencéphalographiques de l'hypoglycémie induite par l'injection d'insuline, grâce à des perfusions intraveineuses de fructose. Ils attribuent également l'utilisation de sucre à l'existence d'une hexokinase non spécifique. Cependant dès que le taux du glucose sanguin atteint une limite inférieure critique, l'administration de fructose reste sans effet. (BOLLMANN et MANN 1931, BONNEFOY cit. 16.).

E - LA REGULATION DU METABOLISME DU FRUCTOSE -

1. INFLUENCES HORMONALES.

a) Action de l'Insuline :

. Le métabolisme du fructose semble se dérouler sans que l'insuline ne vienne jouer un rôle quelconque dans l'utilisation de ce sucre, CAHN (20.)

Dès 1874, KULZ et en 1893 MINKOWSKI, obtiennent la formation de glycogène hépatique chez des chiens pancréatectomisés. Par ailleurs l'utilisation hépatique du fructose n'est pas altéré par l'état diabétique (CHERNICK et CHAIKOFF 1951 (24.), RENOLD et Coll. 1954). L'utilisation du fructose recommandée aux diabétiques semble découler de ces observations anciennes, alors qu'elle n'a jamais abouti à une thérapeutique de substitution satisfaisante du glucose. Car, comme le fait remarquer HERS, une grande partie du fructose est transformée, après quelques jours, en glucose par suite d'une adaptation enzymatique, et sans doute pour une part grâce à la transformation du fructose en glucose, dans la muqueuse intestinale, au cours de l'absorption intestinale.

La fructokinase hépatique échappe au contrôle hormonal de l'insuline, seule active sur l'hexokinase, de sorte que la voie métabolique principale du fructose ne subit pas cette influence hormonale.

. L'administration de fructose n'est pas suivie de sécrétion d'insuline.

Différentes expériences de charges au fructose réalisées "per os" par RIVOIRE (1938), ERDEHM, SADES puis par la voie intraveineuse, par STUHLFAUTH et WEICHSELBAUM (16. cit.) parmi d'autres, montrent qu'environ dix minutes après l'administration de fructose, survient une légère chute de la glycémie, suivie d'une remontée rapide de la glycémie à sa valeur de départ. WALLENFELS rapporte cette chute initiale de la glycémie à un phénomène compétitif entre la phosphorylation du fructose et du glycogène.

FÓA et Coll. (48.) réalisent des expériences de circulation croisée ; ils injectent différents sucres directement dans l'artère pancréatique de chiens normaux et constatent que le D-fructose et le D-mannose ne sont suivis d'aucune hypoglycémie, alors que c'est le cas après l'injection de galactose et de D-ribose.

b) Influence des Hormones surrénales :

. Les hormones cortico-surrénales : favorisent la transformation du fructose en glucose par l'activation de la fructokinase, de l'hexosediphosphatase et par l'augmentation du taux hépatique en glucose-6-phosphatase.

La Doca inhiberait le métabolisme du fructose (FALK 1955) cité par Mlle BONNEFOY (16.).

. Les hormones de la médullo-surrénale. Il semble que l'adrénaline et la noradrénaline puisse exercer une action secondaire par stimulation hypophysaire, qui gouverne la sécrétion corticale par l'intermédiaire de l'A.C.T.H.

. D'autres hormones, la tyroxine, l'hormone de croissance, la testostérone, la gonadotrophine placentaire chez la femme, augmentent l'activité fructokinasique du foie (71.).

2. LES AUTRES FACTEURS DE REGULATION.

a) La teneur en enzymes :

Elle n'est pas rigoureusement constante, elle peut varier avec la nature de l'alimentation (71.)

Ainsi chez le rat, un régime riche en fructose double approximativement le taux de fructokinase du foie. L'inverse n'a pas pu être observé chez l'homme, et il semble qu'un régime dépourvu en fructose est susceptible d'entretenir les mécanismes de synthèse de la fructokinase. C'est d'ailleurs ce que l'on observe chez les malades atteints d'I.H.F., soumis depuis plusieurs années à un régime dépourvu en fructose.

b) La teneur en électrolytes et en A.T.P. :

Certains ions jouent un rôle particulièrement important, ainsi le Mg^+, le K^+ sont les principaux activateurs de la fructokinase et de la phosphoglucomutase. L'ion Mg^+ étant complètement complexé par l'A.T.P. Si la concentration en Mg^+ dépasse celle de l'A.T.P., la vitesse de la réaction fructokinasique décroît. La concentration en ion K^+ influe également sur le rapport ATP/Mg^+.

c) La richesse en coenzymes ou en groupements prosthétiques influe fortement sur les différentes réactions enzymatiques.

Le D.P.N. et le T.P.N. fonctionnent avec les déshydrogénases comme transporteurs d'hydrogène.

L'A.T.P. et A.D.P. des coenzymes des phosphorylations agissent comme donateurs ou accepteurs d'acide phosphorique.

d) Finalement, le produit de la réaction enzymatique inhibe l'activité enzymatique ; ainsi le Fr-1-P en excès inhibe l'activité fructokinasique.

Le métabolisme du fructose, comme celui de toute substance transformée dans l'organisme, exige ainsi la présence et la coordination de plusieurs systèmes enzymatiques, assurant à l'état normal une stabilité du métabolisme cellulaire et de son apport énergétique, grâce à l'interférence de plusieurs systèmes de régulation.

Le fructose libre, non utilisé par l'organisme normal est excrété par les reins dans les urines. Le fructose est une substance dont le seuil d'élimination est plus bas que celui du glucose. ISAAC (79.) estime la valeur de ce seuil à 40 mgr. % de fructosémie. BICKEL fixe ce taux seulement à 10 mgr. %.

D'après PLETSCHER (Mlle BONNEFOY cit. 16.) l'administration I. V. de 0,50 gr par kg de poids de fructose, entraînerait une élimination de 13 % de fructose injecté dans les urines, alors que l'injection de la même dose de glucose entraînerait une élimination de 25 % de glucose dans les urines.

Enfin, BICKEL (12.) signale que chez le nouveau-né il existe une fructosurie d'environ 70 mgr. % jusqu'au 7° jour de la vie, par suite d'une immaturité tubulaire, mais sans doute également par suite d'une immaturité enzymatique transitoire, (153).

CHAPITRE 3.

HISTOIRE CLINIQUE D'UN CAS D'INTOLERANCE HEREDITAIRE AU FRUCTOSE

observé à la Clinique Infantile Universitaire de Strasbourg (144.)

Martine H. est née le 14 mai 1961, avant terme, avec un poids de 2.300 gr. La grossesse a été normale, et l'accouchement s'est déroulé sans incident. Elle est transférée, le jour de sa naissance, à la Clinique Infantile Universitaire de Strasbourg.

Antécédents familiaux :

Elle est la plus jeune de 5 enfants, dont trois étaient également prématurés. Le quatrième enfant, qui pesait 1.500 gr. et présentait des pieds bots ainsi qu'une hexadactylie, est décédé peu après sa naissance. Les aînés sont en bonne santé.

Le père,alors âgé de 40 ans, présente aucun antécédent notable, hormis une coxalgie traitée en 1938. La mère âgée de 33 ans, est une débile mentale. L'union est exempte de consanguinité, et en dehors de la petite malade, aucun autre membre de la famille ne signale de manifestation d'intolérance au fructose.

A - ETUDE CLINIQUE -

L'histoire clinique de Martine se déroule en 3 périodes.

1. DU 14. 4. 1961 AU 26. 8. 1961.

Au cours de la première semaine, l'enfant fait un bref ictère physiologique. Elle est nourrie au lait de femme, puis on ajoute un lait en poudre partiellement écrémé et dextro-dextrinemaltosé. A partir du 21° jour, 1 % de farine est introduit dans l'alimentation.

A la fin du 1er mois, le poids est de 2.740 gr. A partir de cette date l'appétit est mauvais et capricieux ; des rejets alimentaires, fréquents mais pas très abondants surviennent. La croissance devient irrégulière et

insuffisante.

On note une courbe thermique instable ; aucun foyer infectieux n'est décelé, en dehors de la présence transitoire d'E. Coli pathogènes, qui n'entraînent aucune diarrhée. Une modification de l'alimentation est entreprise plusieurs fois, sans entraîner de modifications notables de l'état de l'enfant. Le lait de femme est supprimé à la 6° semaine, puis le lait en poudre partiellement écrémé est progressivement remplacé par du lait complet acidifié (Pélargon) avec adjonction d'une soupe à la viande.

A 3 mois 1/2 l'enfant quitte la clinique : elle pèse à de moment là, seulement 3.200 gr.

2. LA DEUXIEME PERIODE DU 30. 8. 1961 AU 15. 10. 1961

débute par un épisode brutal avec fièvre élevée et collapsus nécessitant l'admission d'urgence de Martine à l'Hôpital Bretonneau à Paris où la famille venait d'arriver peu de jours avant.

L'enfant présente à l'examen un gros foie dur, des oedèmes des membres inférieurs. La clinique et les divers examens biologiques parlent en faveur d'une cirrhose avec décompensation hépatique. Dans les urines on décèle par chromatographie, la présence de saccharose, de lactose et de fructose. On note par ailleurs une très importante hyperaminoacidurie avec présence de 32 acides aminés.

A la Clinique Infantile de Strasbourg, on examine à son retour le 9. 9. 1961, une enfant afébrile, au teint gris, à la peau parsemée d'écchymoses, et présentant une infiltration oedémateuse de la face, des lombes et des membres inférieurs. Il n'existe pas de circulation collatérale abdominale, mais l'hépatomégalie atteint 3 travers de doigts à partir du rebord costal. Une perfusion intraveineuse est installée pendant les 24 premières heures, en raison de l'anorexie, des vomissements et des diarrhées. Puis l'enfant est réalimentée progressivement avec un lait partiellement écrémé et acidifié. Les transfusions sanguines et la diminution momentanée de l'apport lacté, sont suivies d'une légère amélioration de l'état général avec disparition des oedèmes. Cependant, l'introduction d'un lait en poudre complet contenant du saccharose amène une accentuation des troubles digestifs : l'anorexie, quasi absolue est associée à de fréquents vomissements, d'abondance moyenne, d'horaire imprécis, les selles étant de consistance variable sans diarrhée vraie.

L'enfant est apathique, la courbe pondérale reste stagnante. L'hépatomégalie s'accentue, elle reste isolée, sans splénomégalie, mais un début de circulation collatérale se dessine sur l'abdomen.

Les examens complémentaires révèlent l'existence d'une intolérance grave au fructose avec cirrhose.

3. DU 16. 10. 1961 AU 4. 12. 1961, L'ENFANT EST MISE A UN REGIME SANS FRUCTOSE.

Les dix premiers jours on assiste à une amélioration de l'état de l'enfant : les vomissements sont moins fréquents. Le poids augmente de 240 gr. Elle est alors nourrie uniquement au lait de femme. Mais l'espoir de sauver cette enfant faiblit, car en dépit d'une "chasse au fructose" dont la présence est retrouvée dans nombre de préparations médicamenteuses et dans l'arobon, la chute pondérale reprend et s'accentue, malgré une alimentation enrichie au glucose et en isonutrine. Malgré les transfusions, les apports d'électrolytes adéquats, l'athrepsie persiste, l'enfant meurt à 6 mois 1/2, elle pèse alors 3.100 gr ! L'hypothèse d'une intolérance à d'autres hydrates de carbone est soulevée, mais ne peut être prouvée à cause de l'état de l'enfant. Il faut signaler que l'examen ophtalmologique est normal à plusieurs examens, à aucun moment des signes de rachitisme ne sont constatés.

EN RESUME : Une enfant prématurée de 2.200 gr, issue d'une union exempte de consanguinité, mais née d'une mère débile ayant déjà donné le jour à trois prématurés dont l'un, atteint de pieds bots et d'une hexadactylie mort peu après la naissance, présente après un intervalle libre d'un mois des troubles digestifs modérés (appétit mauvais et rejets alimentaires) associés à une ascension pondérale déficiente (3.200 gr à 3 mois 1/2).

A l'âge de 3 mois 1/2, un épisode brutal fait de température élevée et de collapsus révèle une cirrhose en voie de décompensation. Les troubles dyspeptiques sont intenses, par la suite, à la faveur d'une amélioration passagère, les investigations biologiques révèlent l'intolérance au fructose.

Le régime sans fructose institué à l'âge de 5 mois est suivi d'une légère amélioration pendant les 10 premiers jours, mais est finalement marqué par un échec, l'enfant décède à l'âge de 6 mois 1/2 avec un poids de 3.100 gr, sans que l'hypothèse d'une intolérance associée à d'autres hydrates de carbone ne puisse être prouvée, en raison de l'état de l'enfant.

B - ETUDE BIOLOGIQUE - EXAMENS COMPLEMENTAIRES -

a) Le Bilan hépatique :

1. LE PREMIER REALISE PENDANT LE PASSAGE DE MARTINE A L'HOPITAL BRETONNEAU :

- Bilirubinémie totale : 42 mg ‰
- Transaminases : S.G.P.T. : 460 unités
- " " " S.G.O.T. : 130 unités
- Protides totaux : 40 gr ‰
- Cholestérol total : 1,10 g ‰
- Cholestérol E/T : 0,27
- Prothrombine : 12 %
- Proconvertine : 28 %
- Proaccelérine : 17 %
- Fibrinogène : 2 g ‰

2° bilan : 15 JOURS PLUS TARD A STRASBOURG APRES REDUCTION DE L'APPORT LACTE ET TRANSFUSIONS SANGUINES :

- Bilirubinémie totale : 10 mgr. °/oo
- Protides totaux : 39 gr. ‰ - Albumine 23 gr. ‰
  Globuline 16 gr. ‰
- Cholestérol total : 1,90 ‰
- Lipides totaux : 6,5 gr. ‰
- Phosphatases alcalines : 10 Un. B
- T. saignement : 6 minutes
- Plaquettes : 70.000 par mm^3
- Temps de prothrombine 13"1 (témoin 13"2)
- Temps de proaccelérine 22"5 (témoin 22")
- Temps de proconvertine 16"4 (témoin 16"1)
- Tests de floculation : négatifs

b) Bilan rénal et électrolytique :

Dans le plasma :

urée : 0,26 gr. ‰, 0,24 gr. ‰
Chlore : 102 mEq
Sodium : 136 mEq
Potassium : 4,1 mEq
PH : 7,42
Bicarbonates : 23 mEq

Dans les urines :

- absence d'albumine et de corps cétoniques,
- excrétion normale de l'urée et des électrolytes, mais excès d'acides aminés,
- cylindrurie discrète et intermittente.

c) Le métabolisme des Hydrates de Carbones :

Glycémie totale : 0,67 gr. ‰ - 0,52 ‰ - 0,61 ‰ - 0,72 ‰
Glycémie vraie : 270 mg. ‰
Fructosémie : 22,6 mgr. ‰
Acide lactique : 206 mgr. ‰ (normal 150 à 200 mgr. ‰)

L'épreuve de charge au fructose est décisive :

. Principe : On fait ingérer à l'enfant à jeun 1,5 gr. de fructose en solution dans 15 ml d'eau distillée, soit une dose de 0,50 gr. par Kg de poids.

La glycémie totale est mesurée suivant Fontès et Thivolle. Le glucose vrai estimé en utilisant la glucose-oxydase, l'acide lactique est déterminé par la méthode de Ström. Le fructose total est dosé par la réaction de ROE, EPSTEIN, et GOLDSTEIN. Le fructose libre d'après la technique de HERS.

Des échantillons de sang sont prélevés au départ puis 15, 30, 60, 90 et 120 minutes après (V. Fig. N° 1).

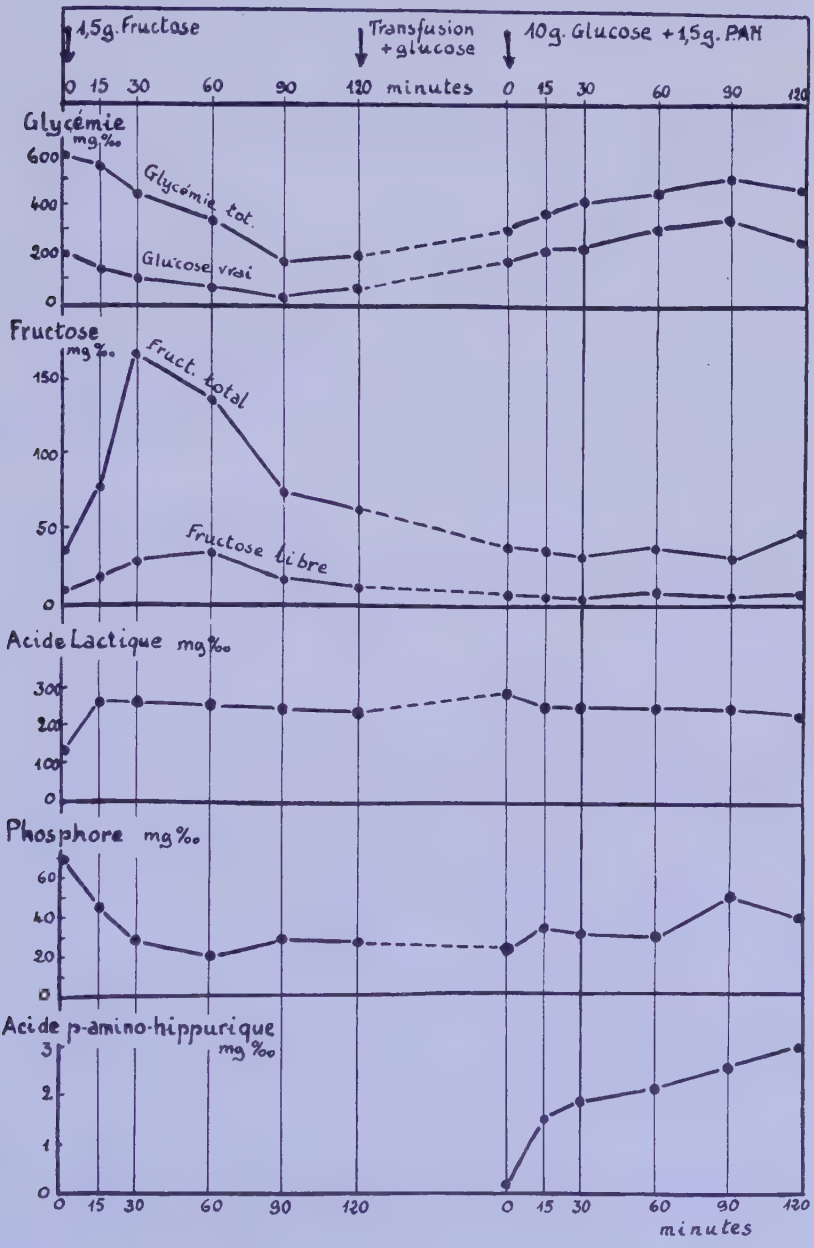


Fig. 1

. Résultats : La fructosémie s'élève et atteint son maximum à la 30° minute : la fraction libre augmente. La glycémie totale s'abaisse régulièrement et atteint le taux le plus bas à la 90° minute au moment où le glucose vrai n'existe plus qu'à l'état de traces. La chute de la phosphorémie est rapide, en sens inverse de l'hyperfructosémie. Le fructose est présent dans l'urine, mais n'a pas été dosé.

Cliniquement l'enfant supporte l'épreuve. Ni sudation anormale, ni crise convulsive, ni état de choc ne sont constatés. Cependant l'accentuation de la torpeur de la petite malade amène les médecins à injecter une solution de glucose par voie intraveineuse.

. Après une attente d'une heure une épreuve de charge au glucose (10 gr. en solution aqueuse per os) couplée à l'ingestion de 1,50 gr. d'acide para-aminohippurique montre :

- au temps initial une glycémie totale, une glycémie vraie et une phosphorémie basses, sans hyperfructosémie.
- l'absorption du P.A.H. est assez satisfaisante, mais celle du glucose est franchement mauvaise.

d) Etude histologique :

. Le foie : l'examen d'un fragment de foie prélevé par ponction biopsie le 13.9.1961, montre une cirrhose déjà assez prononcée ; on reconnait des épaississements fibreux peu inflammatoires partant des espaces portes. Il existe quelques thrombi biliaires, une discrète stéatose, sans surcharge glycogénique.

Trois mois plus tard, au moment de l'exitus, la cirrhose est nettement constituée et apparait plus grave. La fibrose et même la sclérose affecte une disposition penicillée, avec nette prédominance périportale. Il existe des bandes scléreuses unissant les espaces portes entre eux, ou ceux-ci, aux régions centrolobulaires. C'est alors l'aspect de la cirrhose annulaire biveineuse. Dans certains territoires, il existe une atrophie importante du parenchyme sans réactions hyperplasiques nettes. Les cellules de la travée ont un cytoplasme dense chromophile, sans stéatose ni surcharge glycogénique. L'espace de DISSE qui sépare les travées se montre systématiquement élargi.

. Le rein : les glomérules sont intacts, les modifications tubulaires discrètes, et parcellaires, les cellules épithéliales de certains groupes présentent des lésions modérées de dégénérescence granulo-vacuolaire. On note encore la présence de cylindres hyalins, dans quelques tubes contournés.

. Le muscle : l'atrophie musculaire est irrégulière, on trouve à côté de faisceaux de fibres très grêles, des fibres en dégénérescence récente avec amas myoblastiques. Dans l'endomysium épaissi par endroits, on voit des trainées de lymphocytes et de grosses cellules à noyau repoussé marginalement et à vacuole optiquement vide. Quelques fuseaux sont bien conservés.

e) Etude Enzymatique et Biochimique :

L'étude enzymatique a été faite en partie par le Pr. G.H. HERS de LOUVAIN, en partie sur des fragments hépatiques et musculaires recueillis du vivant de Martine, puis sur le foie, les reins et l'intestin grêle prélevés une heure après l'exitus. Les résultats de ces divers examens sont groupés dans le tableau ci-dessous et indiquent :

- dans les homogénats de foie :
  . une activité normale de la fructokinase,
  . une diminution importante de l'activité aldolasique vis-à-vis surtout de Fr. 1. Phosphate, de sorte que le rapport $\frac{\text{activité Fr. D. P.}}{\text{activité Fr. 1. P.}} = 12$ alors qu'il avoisinne normalement 1 selon HERS.
- un dosage spectrophotométrique révéle un déficit important de l'activité aldolasique vis-à-vis des deux esters phosphorés du fructose. On trouve encore :
  . une augmentation très marquée de la glucose-6-phosphatase,
  . un taux à peu près normal de fructose total et de fructose combiné ; alors que le régime alimentaire était très pauvre en cet hexose.

Dans l'intestin, on note :

. une activité aldolasique déficitaire et une teneur faible en A. T.P.

. une élévation légère du taux de fructose intestinal.

Dans le tissu musculaire :

. la teneur en glycogène est de 1 %.

. l'activité de la phosphorylase est un peu abaissée (33 U. au lieu de 50 à 120).

Celle de la F.D.P. aldolase est normale (16.5 U.).

Activité enzymatique et déterminations biochimiques	Foie		Intestin	
	Enfant Martine	Valeurs normales	Enfant Martine	Valeurs normales
Aldolase F.1.P. Unité : micromole d'ester scindé par minute et par gramme.				
— dosage colorimétrique (Hers)	0,085 U.	7 à 15 U.	—	—
— dosage spectrophotométrique	0,85 U.	3,6 U.	0,046 U.	1,35 à 2,45U.
Aldolase F.D.P.				
— dosage colorimétrique (Hers)	1,0 U.	7 à 15 U.	—	—
— dosage spectrophotométrique	0,69 U.	2,3 U.	0,42 U.	1,20 à 1,87U.
Fructose total	0,46 mg/g	0,34 mg/g	0,72 mg/g	0,47 mg/g
Fructose libre	néant	traces	néant	traces
Fructose libéré par hydrolyse à 100° C dans HCl N	0,43 mg/g	0,32 mg/g	0,28 mg/g	0,19 mg/g
A.T.P.	0,28 mg/g	0,48 mg/g	0,082 mg/g	0,30 mg/g
Fructokinase (Hers)	normale	—		
Glucose-6-Phosphatase (Hers) Unité : micromole de phosphore libéré par minute et par gramme.	33 U.	2 à 3 U.		
Phosphorylase (Hers) Unité : micromole phosphore par minute et par gramme.	11 U.	20 à 25 U.		
Glycogène (Hers)	2 %	quelques %		

CHAPITRE 4.

DESCRIPTION CLINIQUE D'ENSEMBLE DE L'INTOLERANCE HEREDITAIRE AU FRUCTOSE

Nous avons relevé 34 cas d'I.H.F. rapportés dans la littérature médicale. Cependant notre analyse se limite souvent à l'étude de 28 observations cliniques et biologiques, car les six autres cas connus (4 malades de FROESCH 52.), le père d'un malade de WOLF (176.) et la soeur de la malade de DORMANDY (38.) n'ont pas pu être examinés à fond, ni soumis à des investigations biologiques approfondies. Le diagnostic de ces cas repose cependant sur des données anamnestiques sérieuses, et leur importance n'est pas négligeable. Il confirment le caractère héréditaire de l'affection.

I - FREQUENCE - ETIOLOGIE DE L'I.H.F.

- L'I.H.F. est une maladie relativement rare. Mais nous pouvons dire avec FANCONI : " qu'une affection cesse d'être rare, à partir du jour où les médecins sont mieux avertis de son existence ". - C'est ainsi qu'il a fallu moins de six ans pour reconnaître 34 cas, dont 10 pour la seule année 1962 (59.).

- L'affection se rencontre dans les deux sexes avec une fréquence sensiblement égale. Les 34 cas rapportés dans la littérature touchent 20 filles et 14 garçons. La race ne semble jouer aucun rôle étiologique, et la répartition géographique de la maladie est très large ; en effet la maladie a été observée en Angleterre, en Finlande, en Allemagne, en France, en Belgique, en Italie, en Suisse et aux U.S.A.

- Le caractère familial de l'intolérance au fructose est reconnu en 1957 par FROESCH, PRADER et Coll. (52). Il est nettement retrouvé dans de nombreuses observations (52 - 102 - 29 - 127 - 176). FROESCH (52.) et ses Collaborateurs suggèrent que l'affection se transmet suivant le mode récessif. Ils ont étudié une famille dont tous les membres sont issus d'une même lignée originaire du Canton d'Obwalden en Suisse. Les parents des deux premiers malades de FROESCH, présentent une épreuve de charge au fructose normale, mais ils présentent une fructosurie essentielle. Ces deux faits parlent, selon FROESCH, formellement contre l'hypothèse qui admettrait que l'I.H.F. serait la manifestation homozygote et la fructosurie

essentielle la manifestation hétérozygote du même gêne. En effet, les deux troubles ne se manifestent que chez les homozygotes et n'ont aucune parenté génique. Les homozygotes reçoivent le gêne à l'état double de leurs parents hétérozygotes, dans le cas de l'I.H.F. L'existence de consanguinité retrouvée dans les observations de FROESCH (52.) et de JEUNE (80.), l'absence de la tare chez les parents et les enfants des malades, à l'exception de l'observation N° 2 de WOLF (176.), s'accordent avec la théorie d'une transmission récessive par gêne autosomique. Cette hypothèse est à l'heure actuelle difficile à vérifier, la tare semble être tout à fait latente chez les sujets hétérozygotes, qui réagissent normalement à l'épreuve de charge au fructose. Il n'existe pas encore de test clinique ou biologique permettant de dépister les sujets hétérozygotes, comme c'est le cas dans la galactosémie.

WOLF (176.) et ses Collaborateurs rapportent en 1959 l'observation d'un nourrisson atteint d'I.H.F. dont le père alors âgé de 36 ans ne supporte, depuis sa plus jeune enfance aucun sucre de canne, ni aucun fruit mûr. L'épreuve de charge au fructose réalisée chez le père s'accompagna de signes cliniques et biologiques caractéristiques de l'intolérance au fructose. Seule cette observation s'accorderait avec l'hypothèse d'une transmission par un caractère dominant autosomique. Mais l'existence d'un caractère récessif à pénétrance variable pourrait également expliquer l'observation de WOLF. Le nourrisson étudié par WOLF serait ainsi le fils d'un père homozygote taré et d'une mère hétérozygote.

CORNBLATH (29.) et Coll. suggèrent l'hypothèse d'une transmission suivant le mode dominant par un gêne à pénétrance variable.

- La grossesse et l'accouchement se sont généralement déroulés sans incident. Quatre fois l'affection se rencontra chez des prématurés (176 - 127 - 29 - 144) ; quatre fois elle concerne des enfants ayant eu un poids de naissance supérieur à la normale (42 - 83 - 102 - N° 1 et N° 2).

- Le début de l'I.H.F. est toujours précoce. Si l'affection n'est parfois reconnue que chez l'adulte (29 - 38 - 42) on retrouve le plus souvent, par une anamnèse soigneuse, des troubles dyspeptiques, plus ou moins sérieux, parfois des petits signes hypoglycémiques ou bien des difficultés d'élevage sont notés.

Les vomissements et le retard staturo-pondéral, symptômes majeurs de la maladie, apparaissent avec l'introduction du fructose dans le régime. Quatre fois, les premiers troubles surviennent dès la naissance (52 - 95), une fois à deux jours (32.) souvent la première semaine (39 - 80 - 127) mais le début de l'intolérance peut se situer tout au long de la première année :

- la malade du Professeur SACREZ (144.) présente les premiers symptômes vers la fin du premier mois.

- les trois premiers malades de CORNBLATH (29.) vomissent à partir du 2° mois, dès que du jus d'orange est ajouté au régime.

- chez la malade de CHAMBERS et PRATT (21.), l'intolérance survient au

sevrage à l'âge de 10 mois.

- d'autres auteurs signalent la survenue de l'affection au cours de la première enfance (29 - 52 - 176).

- l'observation rapportée par DORMANDY (38.) occupe une place à part, tant par la symptomatologie de type neurologique, que par la survenue des premiers troubles seulement à l'âge de 13 ans.

- Le sevrage est un facteur important qui peut révéler la maladie, mais lorsque l'adjonction d'eau sucrée ou de jus de fruits a lieu dès les premiers jours ou les premières semaines de la vie, les premiers troubles apparaissent avant. D'ailleurs le lait de femme peut également contenir entre 0,5 g et 1,5 gr. ‰ de fructose, suivant l'alimentation de la nourrice (SACREZ) (144).

II - LA SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE DE LA MALADIE

L'I.H.F. a une expression clinique assez homogène ; la symptomatologie fonctionnelle comporte des troubles dyspeptiques à type de nausées et de vomissements, d'inappétence ou d'anorexie franche, sans manifestations diarrhéiques. Des manifestations hypoglycémiques plus ou moins marquées complètent le tableau fonctionnel.

Objectivement, la maladie se traduit par un retard staturo-pondéral important, par une hépatomégalie isolée ou bien associée à un ictère et moins souvent à une splénomégalie. Des épisodes fébriles inexpliqués peuvent survenir, l'état général peut être très mauvais, si le diagnostic tarde.

LES SIGNES FONCTIONNELS

A - LES TROUBLES DYSPEPTIQUES -

1. LES VOMISSEMENTS : sont constants. Ils inaugurent l'histoire clinique de tous les malades, à l'exception de la malade observée par DORMANDY (38.) qui n'a jamais présenté de vomissements. Ils constituent le symptôme le plus important qui attire l'attention de l'entourage, et motive le plus souvent la consultation d'un médecin. Leur description est assez univoque. Il s'agit de rejets alimentaires plus ou moins importants, essentiellement déclenchés par l'ingestion d'aliments, parfois de médicaments (42.), contenant du fructose, sous quelque forme que ce soit (fruits, jus d'orange, saccharose, sucre de canne ou de betterave). Les vomissements sont donc le plus souvent postprandiaux, et leur survenue après chaque repas, au moment du sevrage est caractéristique. Les rejets alimentaires peuvent aussi être plus capricieux, moins bien rythmés par les repas ; c'est notamment le cas chez la petite malade du Professeur SACREZ qui présentait des rejets alimentaires assez fréquents, pas très abondants.

Leur nombre est très variable, la malade de CHAMBERS (21.) présentait de véritables crises de vomissements se prolongeant jusqu'à la huitième heure après l'ingestion d'aliments contenant du fructose. Trois des malades étudiés par PERHEENTUPA et Coll. (127.), présentaient des crises de vomissements parfois continues, souvent accompagnées de petites

hématémèses, suivies de selles tachetées de sang rouge. Tout à fait exceptionnellement, des malades arrivent à supporter à l'âge adulte, une certaine quantité de fructose, sans présenter de vomissements (FROESCH, cas N° 4 (52.).

2. DES NAUSEES : peuvent précéder ou bien remplacer momentanément les vomissements. Ce caractère est retrouvé de préférence chez les enfants plus âgés ou chez des adultes, qui développent parfois une aversion marquée et salutaire pour toutes les sucreries (42 - 52 - 176).

3. L'APPETIT : est presque toujours mauvais, l'anorexie peut être totale et exige alors les perfusions intraveineuses, ou l'administration des repas par la sonde gastrique, (83.)

4. LA DIARRHEE : est notée exceptionnellement, contrairement à ce qui se passe dans la galactosémie ou dans l'intolérance au saccharose. Le petit malade de KAPLAN (83.) présente une stéatorrhée qui n'a pu être étudiée plus à fond, en raison des manifestations hypoglycémiques dramatiques après épreuve de charge au fructose. les troubles dyspeptiques cessent avec l'institution du régime sans fructose, alors qu'aucune autre thérapeutique ne vient à bout des troubles digestifs.

B - LES MANIFESTATIONS HYPOGLYCEMIQUES -

Bien qu'inconstantes, les manifestations hypoglycémiques occupent avec les vomissements le premier plan du tableau clinique. Signalées pour la première fois dans l'I.H.F. par FROESCH et Coll. (52.) sous forme de crises sudorales, de tremblements et de somnolence postprandiale ,nous les avons relevées 18 fois sur les 28 observations analysées.

- Elles surviennent presque toujours dans l'heure qui suit l'ingestion du fructose ; elles peuvent se déclencher plus rapidement, et leur survenue après l'épreuve de charge au fructose est quasi constante.

- Les aspects cliniques, et le degré de gravité en sont variables. Elles donnent lieu à des manifestations polymorphes dont les unes évoquent leur origine hypoglycémique. Il s'agit alors :

- de crises de sueurs profuses, survenant essentiellement après les repas contenant du fructose, c'est notamment le cas pour les deux premiers malades de FROESCH (52.), pour le malade de DURAND (42.) et pour le 1er et le 4° malade de CORNBLATH (29.), les crises sudorales sont exceptionnellement nocturnes, comme c'est le cas du 4° malade étudié par PERHEENTUPA (127.). Fréquemment localisées à la face, elles deviennent souvent généralisées et s'accompagnent d'un certain degré d'anxiété, de pâleur et même de cyanose des extrémités (102.). Le retentissement de l'hypoglycémie sur le fonctionnement des centres nerveux se traduit très souvent par une impression mal définie de malaise, par une sensation de grande fatigue (42.), très souvent aussi par de la somnolence précédée ou suivie de quelques tremblements. Ces symptômes s'observent souvent après une épreuve de charge au fructose, ils peuvent persister pendant 24 à 36 heures.

Parfois les manifestations hypoglycémiques prennent une allure plus inquiétante, quand elles se manifestent sans intervalle libre par de l'obnubilation, avec parole embarrassée et pâteuse, par des accès convulsifs (102. N° 1). Le coma hypoglycémique reste l'accident majeur toujours possible ; parfois précédé de signes mineurs avertisseurs, décrits plus haut, le coma peut survenir brutalement, comme chez le malade de DURAND (42.), qui tomba un jour dans le coma, après l'absorption de quelques comprimés d'un sulfamide anti-infectieux, contenant du sucre comme excipient.

Les accès hypoglycémiques à répétition peuvent enfin prendre le masque d'une affection neurologique. C'est le cas de la malade de DORMANDY (38.), qui présentait depuis l'âge de 13 ans, et jusqu'à la 51° année, une ataxie et de fréquentes crises comitiales, objectivées par des troubles électroencéphalographiques, très mal contrôlés par les barbituriques, mais régressant très rapidement et totalement sous le régime sans fructose. Seulement dans 3 cas, on note un léger retard mental (52 - 38). Les manifestations cliniques fonctionnelles se manifestent ainsi essentiellement par :

- des troubles de l'appétit, plus ou moins marqués, accompagnés de nausées et de vomissements postprandiaux, déclenchés par la présence ou l'adjonction du sucre avant ou après le sevrage. La diarrhée est tout à fait exceptionnelle.

- des manifestations hypoglycémiques très souvent bénignes mais susceptibles d'évoluer rapidement vers le coma. Le retentissement sur l'état mental est rare, le retard est alors minime et ne peut être comparé à ce qui se passe dans la galactosémie.

LES SIGNES PHYSIQUES DE LA MALADIE

Les signes physiques sont dominés par le retard staturo-pondéral, par l'hépatomégalie isolée ou associée, soit à une splénomégalie, soit à un ictère. Une décompensation hépatique, une cirrhose avec ascite, circulation collatérale et oedèmes des membres inférieurs, peuvent survenir en cours d'évolution. Le retentissement sur l'état général est parfois considérable.

LE RETARD STATURO-PONDERAL

Le retard staturo-pondéral est mentionné dans 17 observations. Cependant, dans les cas familiaux de FROESCH (52.) et de CORNBLATH (29.), le retard n'a guère eu le temps de s'installer chez les autres membres de la fratrie atteinte, puisque ces derniers bénéficièrent très tôt d'un régime sans fructose.

Dès les premiers jours après l'installation des troubles fonctionnels, la courbe de poids des malades reste non seulement désespérement stationnaire, mais elle accuse une chute de plus en plus marquée, à mesure que l'évolution se poursuit en l'absence du traitement. Le malade N° 1 de LELONG (95.) perd ainsi 530 gr. en 4 jours. Les enfants ont pourtant, dans la plupart des cas, un poids de naissance normal au départ. Le développement reste normal jusqu'à la survenue des premiers troubles fonctionnels.

Le retard intéresse alors bientôt la courbe pondérale et la courbe de croissance. Le tableau suivant souligne l'importance du déficit surtout pondéral, chez quelques malades. La 2° malade de PERHEENTUPA pesait 8 kg et mesurait 74 cm à l'âge de deux ans !

Chez le nourrisson la stagnation, voire la perte de poids par rapport au poids de naissance, réalise très rapidement un tableau clinique inquiétant, l'état général de ces petits malades est très touché. Il s'agit le plus souvent de nourrissons ou de jeunes enfants pâles, d'allure misérable, au regard triste et inexpressif, à la peau flasque, le pannicule adipeux a peu à peu fondu, la maigreur extrême contraste bientôt avec un abdomen distendu, tantôt par une hépatomégalie souvent importante, associée ou non à de la circulation collatérale, tantôt par une ascite.

L'HEPATOMEGALIE

Le foie semble être le premier organe touché dans l'I.H.F. bien que, très rarement il soit la cause de l'hospitalisation du petit malade.

L'apparition de l'hépatomégalie est relativement précoce. L'augmentation de volume du foie se fait à bas bruit, sa découverte se fait par l'examen clinique systématique, ou bien elle frappe d'emblée par son importance, ou par l'association à d'autres symptômes de la série - hépato - biliaire.

L'importance de l'hépatomégalie est fort variable :
- Elle est peu accusée ou inexistante si le diagnostic est fait précocement, suivi d'un régime approprié : c'est le cas du 2° et 3° malade de FROESCH (52.) de la malade de DUBOIS (39.) des malades de LEVIN (102.) et de CORNBLATH (29.).
- Elle est énorme dans d'autres cas :
  . La première malade de LELONG présente un foie dont le bord inférieur passe par l'horizontale tracée au niveau de l'ombilic. C'est également le cas chez le nourrisson de WOLF (176.).
  . La malade de JEUNE (80.) avait un foie qui dépassait le rebord costal de 8 cm sur la ligne mamelonnaire.
  . Le foie de la 2° malade de PERHEENTUPA (127.) touchait par moments la crête iliaque !

L'hépatomégalie est alors toujours régulière, ferme et lisse. Le bord inférieur du foie est tranchant et facilement palpable. Elle reste souvent isolée (29 - 52 - 42 - 95 N° 2 - 83 - 102 - 144 - 176).

- une splénomégalie, jamais très marquée peut lui être associée (80 - 95 N° 1 - 127 N° 3).

La présence d'une ascite est notée chez la malade de BARBÉ (5), son importance nécessite deux ponctions. La 1ère malade de LEVIN (102.) présente une ascite peu marquée.

- un ictère d'intensité variable survient à la 3° semaine chez la malade de DUBOIS, il disparait rapidement comme chez la première malade de PERHEENTUPA.

Auteurs	P.N.	1 mois 1/2	2 mois	3 mois	4 mois	4 mois 1/2	5 mois 1/2	6 mois 1/2	7 mois 1/2	8 mois
JEUNE	3.400		3.440			3.400	4.660		5.200	
LELONG N°1	3.470				3.700					
LELONG N°2	2.930		3.360		4.090			4.720		
SACREZ	2.200							3.100		
PERHEENTU-PA N°1	2.800		<P.N.							
DURAND	4. 450			3.000						
KAPLAN	4.700									4.400
LEVIN	4.300	3.500								
* N	♂ 3.300		5.400	6.200	6.800	7.000	7.500	8.000	8.350	8.500
	♀ 3.400		5.100	5.800	6.400	6.700	7.200	7.750	7.850	8.000

TABLEAU N° 2 : L'évolution du poids de quelques nourrissons atteints d'I.H.F. avant traitement.

* Les poids normaux, chez les garçons et les filles, sont tirés du tableau d' ENGELBACH modifié par WILKINS (in : DOCUMENTS MIDY - N° 40 p. 8).

Parfois il s'agit d'un léger subictère (5.). La survenue d'un épisode fébrile prolongé peut évoquer pendant un moment le tableau clinique d'un ictère infectieux.

- le volume du foie n'est pas fixe, il varie en fonction de l'apport en fructose. La petite malade de PERHEENTUPA qui présentait une hépatomégalie affleurant la crête iliaque droite, évoluait rapidement sous le régime, vers une régression du volume du foie, mais son foie reprit un volume anormal dès le lendemain d'une simple épreuve de charge au fructose. Il n'en est pas toujours de même. L'évolution vers la cirrhose confirmée peut se faire très rapidement, sans doute à la faveur d'une alimentation riche en fructose (144-83). Le volume du foie régresse en général très lentement une fois le régime institué, chez les malades qui avaient atteint le stade de la précirrhose ou bien de la cirrhose confirmée. Le foie du malade de DURAND (42.) dépassait encore de 2 cm le rebord costal à l'âge de 24 ans, alors que le malade se portait par ailleurs très bien. Pour KAPLAN (83.), l'avenir de l'hépatomégalie est encore incertain pour certains jeunes malades qui évoluent dans un milieu familial peu favorable à l'observation d'un régime strict. Chez son petit malade, le volume du foie reste important encore un an après l'institution du régime sans fructose.

DES EPISODES FEBRILES INEXPLIQUES PEUVENT SURVENIR

en cours d'évolution. C'est le cas de la malade du Professeur SACREZ qui présentait à partir du premier mois une courbe thermique instable, en l'absence de foyer infectieux décelable. La première malade de LELONG présente de même, une fièvre plus ou moins élevée au cours des quatre premiers mois de son existence.

Ces enfants fragiles sont fréquemment sujets à des infections. Deux des malades de PERHEENTUPA font des infections pulmonaires à répétition, les infections entérales à coli pathogènes ne sont pas rares chez ces nourrissons à l'état général souvent médiocre et séjournant pendant des mois à l'hôpital. Une anémie hypochrome est notée dans les cas graves.

- A côté de l'absence de retard psycho-moteur sérieux, il existe un autre signe négatif important, à savoir l'absence de cataracte. Tous les malades soumis à un examen ophtalmologique présentèrent en cours d'évolution un cristallin tout à fait transparent à plusieurs examens de contrôle, avant et après l'institution du régime.

- Par ailleurs il est remarquable de constater un excellent état de la dentition, chez les malades atteints d'I.H.F.. Les trois malades adultes de FROESCH ne portaient, à plus de 30 ans, aucune autre carrie dentaire. Leurs 7 enfants non atteints d'I.H.F., avaient, en revanche, déjà de nombreuses carries, aussi bien au niveau de leurs dents de lait, que de leurs dents permanentes. CORNBLATH et Coll. (29.) arrivent à la même conclusion en comparant l'état dentaire de leurs cinq malades (dont l'une à 18 ans et l'autre 26 ans) avec celui des autres membres de la famille. Les observations confirment le rôle nocif des sucreries sur le développement et la conservation dentaire.

III - EVOLUTION ET PRONOSTIC DE L'AFFECTION

L'I.H.F. se présente sous deux aspects cliniques, l'analyse des observations permet de classer la maladie en formes bénignes et en formes graves, mais à l'intérieur de ces deux groupes, des degrés doivent être distingués.

A - DANS LES FORMES BENIGNES -

Les troubles digestifs - les accès hypoglycémiques mineurs s'estompent peu à peu, souvent par suite de l'aversion qui se développe pour tout aliment contenant du fructose à l'état libre ou à l'état combiné. Très souvent c'est aussi une mère prévoyante qui fait empiriquement le rapprochement entre la survenue des troubles fonctionnels, et la présence de sucre dans le lait. Le retard staturo-pondéral est moins marqué, l'hépatomégalie est peu accusée, et l'état général est relativement bien conservé quand les sujets sont examinés pour la première fois, et quand le diagnostic est posé seulement, à 3 ans 1/2, à 6 ans ou à l'âge adulte chez les malades de FROESCH (52.), à l'âge de 24 ans, chez la malade de CHAMBERS, ou bien à l'âge de 18 ans et 26 ans chez les deux des derniers malades de CORNBLATH (29.).

Certains malades ont ainsi atteint l'âge adulte, sans recevoir de soins médicaux spéciaux, les difficultés d'alimentation ayant pu être surmontées par leur mère ou par les malades eux-mêmes. Certains malades (cas N° 4 de FROESCH et cas N° 2 de WOLF - 176.) arrivent même à tolérer une certaine quantité de fructose une fois atteint un certain âge. Comment expliquer cette adaptation relative au fructose avec le temps ? Le déficit enzymatique est-il incomplet ? Le métabolisme du fructose reste-t-il normal au niveau de la cellule intestinale ? Existe-t-il le développement d'une voie accessoire, comme dans la galactosémie ? Ces questions restent sans réponse, car les investigations biologiques n'ont pas pu être effectuées chez les adultes.

D'autres malades semblent, bien au contraire, présenter une sensibilité accrue au fructose, s'ils en sont privés depuis longtemps. C'est le cas du malade de DURAND (42.) qui fait un choc hypoglycémique sérieux après ingestion de très peu de fructose à l'âge de 24 ans. Il est vrai que l'adulte est nettement plus sensible à l'hypoglycémie que le jeune enfant. Cependant KAPLAN (83.) note également ce fait chez son petit malade, qui tomba dans un coma sérieux après l'ingestion d'une dose de fructose 3 fois moindre que celle administrée lors de la première épreuve de charge au fructose, 11 mois auparavant.

B - DANS LES FORMES GRAVES -

Au contraire, l'évolution peut être considérée comme fatale, si le fructose n'est pas éliminé assez rapidement. Les troubles digestifs à répétition évoluent très rapidement, souvent en quelques semaines, ou tout au plus en deux à 3 mois, vers un état de dénutrition ou de cachexie extrême, aggravé par l'évolution très rapide vers une importante insuffisance hépatique avec cirrhose. C'est ainsi que chez la petite malade du Profes-

seur SACREZ (144.) la cirrhose est déjà nettement constituée à l'âge de 4 mois, alors que les troubles dyspeptiques commencent seulement vers la fin du premier mois. Deux mois plus tard, la sclérose hépatique est encore nettement aggravée de manière à ne plus montrer de signes de régénération cellulaire. Chez le nourrisson de JEUNE (80.), l'examen histologique d'un fragment de foie prélevé par ponction biopsique, révèle l'existence de travées fibreuses périlobulaires, ainsi que des altérations cellulaires de type granuleux ou granulo-graisseux, dès l'âge de 5 mois. Le malade de KAPLAN (83.), présente dès l'âge de 8 mois, une hypotrophie extrême (poids : 4.400 gr.) et à l'âge de neuf mois 1/2 la cirrhose débutante est confirmée histologiquement. Le 1er enfant de LELONG (95.) présente une image histologique d'une cirrhose à début portal dès 4 mois 1/2. Il en est de même des 3 premiers malades de PERHEENTUPA qui ont constitué une cirrhose avec infiltration graisseuse du foie avant l'âge de 1 an.

Tous les changements de régime restent inefficaces aussi longtemps que le fructose n'est pas soustrait de l'alimentation. Le traitement, lorsqu'il est suivi correctement et sans défaillance, a une action rapidement favorable dans la plupart des cas. Les troubles digestifs disparaissent en premier lieu, parfois dès les premiers jours (29.), tout au plus en quinze jours. Le comportement des petits malades change, ils deviennent plus vifs, l'alimentation est acceptée normalement. La méliturie ainsi que les manifestations hypoglycémiques disparaissent en 24 heures, l'albuminurie peut encore persister une dizaine de jours, l'hyperaminoacidurie est encore retrouvée un mois après le début du régime chez la malade de JEUNE (80).

Le poids stagne parfois encore une huitaine de jours, puis il s'élève progressivment, le retard qui était de - 17 % chez la malade N° 1 de LELONG, n'est plus que de - 4 % six mois après le régime. La croissance staturale reprend parallèlement après un an de régime un poids et une taille normale par rapport à l'âge est atteinte. L'état trophique est alors bon. Il ne persiste pas de retard psychomoteur marqué.

L'hépatomégalie régresse plus lentement. Cependant le foie perd peu à peu de sa dureté et il diminue peu à peu de volume. Le malade de KAPLAN présente à l'âge de 18 mois, lors d'un prélèvement biopsique chirurgical, un foie de couleur rosée, de taille et de consistence normale. La fibrose a disparu et il ne persiste plus qu'une stéatose périportale. Le foie du malade observé par DURAND à l'âge de 24 ans, dépasse encore le rebord costal de 2 cm. Son état, est par ailleurs, tout à fait satisfaisant. Ce malade a cependant été victime de plusieurs erreurs de régime, soit de la part de parents ignorant la nature de sa maladie, soit par la prise de médicaments contenant du fructose, ou encore lors de sa vie d'étudiant ou pendant son service militaire. Ces faits montrent combien l'observation d'un régime peut être délicate quand un malade atteint d'I.H.F. doit prendre ses repas dans une collectivité, car la réintroduction du sucre, même très progressive, entraîne vite une rechute, se manifestant sous formes de crises hypoglycémiques sévères.

LE PRONOSTIC DE LA MALADIE est fonction :

1. DE LA GRAVITE DE L'AFFECTION.

2. DE L'AGE du sujet au moment du diagnostic de l'intolérance et de l'institution du régime adéquat. Le traitement précoce empêche l'évolution vers des lésions anatomiques irréversibles au niveau du parenchyme hépatique et rénal. C'est en effet l'importance de la cirrhose qui témoigne du degré de gravité de l'affection.

3. DES DOSES de fructose administrées. C'est ainsi que le volume du foie de la 2° malade de PERHEENTUPA variait directement avec l'importance du fructose. Cette malade présentait un véritable "foie accordéon" qui augmentait jusqu'à toucher la crête iliaque et diminuait parfois en 48 H. en rapport avec les écarts et les observations strictes du régime. La malade de CHAMBERS ne présentait des vomissements qu'à partir d'une prise effective de 10 gr. de fructose.

On peut se demander si ces degrés de tolérance sont en rapport avec un équipement enzymatique plus ou moins déficient. Dans le cas de KAPLAN, la situation a été nettement aggravée par :

4. L'EXISTENCE DE CARENCES ASSOCIEES, dûes à un milieu familial peu favorable (parents éthyliques) ainsi ce malade qui pesait 4.400 gr. à 8 mois, reprend 700 gr. en 15 jours d'hospitalisation, et avec un régime tout à fait normal contenant du fructose.

Excepté un décès, tous les cas ont évolué favorablement sous le régime. La malade de notre Maître, le Professeur SACREZ constitue jusqu'à présent le cas le plus grave enregistré dans la littérature. Comment expliquer le décès de la petite Martine, malgré un régime très sévère, institué dès l'âge de 5 mois ? L'hypothèse d'une intolérance associée n'a plus pu être démontrée en raison de l'état de l'enfant. La grave poussée d'insuffisance hépatocellulaire survenue à l'âge de deux mois 1/2, vraisemblablement déclenchée par une alimentation très riche en fructose pendant le bref séjour de l'enfant dans sa famille, peut expliquer en partie l'évolution vers une cirrhose grave irréversible.

La malade de DORMANDY (38.) pose différents problèmes. Elle présente une évolution tout à fait singulière. Comment expliquer le développement normal jusqu'à l'âge de 12 ans ? La malade aurait toujours aimé les pâtisseries, le sucre et le chocolat ? Elle ne présente jamais de vomissements ni de nausées. Une intolérance associée au galactose est notée, mais seul le régime sans fructose et sans galactose amène une disparition des troubles.

IV - ETUDE BIOLOGIQUE DE L'INTOLERANCE HEREDITAIRE AU FRUCTOSE

A - LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES -

révèlent l'existence d'un syndrome urinaire et des modifications sanguines lors de l'épreuve de charge au fructose.

1. DANS LES URINES ON DECOUVRE :

a) La fructosurie :

Elle a été retrouvée par CHAMBERS et PRATT en 1956. Elle n'est pas constante ; il s'agit ainsi d'une fructosurie intermittente, dont l'apparition est fonction de la quantité de fructose contenu dans l'alimentation, aussi doit-elle être recherchée de préférence après les repas. Seulement dans un tiers des cas, la fructosurie a été retrouvée, et a permis d'évoquer le diagnostic d'I.H.F. Elle échappe aussi à certaines recherches classiques, telles que la réaction de FEHLING ou de BENEDICT. La méliturie échappe enfin à des tests spécifiques pour la recherche du glucose, tels les tests aux réactifs à la glucose oxydase. En fait, c'est par la chromatographie sur papier que le sucre peut être décelé, les échantillons d'urines étant prélevés de préférence sur les urines postprandiales.

D'autres sucres sont parfois identifiés par cette méthode ; du saccharose et du lactose (SACREZ et LEVIN - 144 - 102), du galactose (DORMANDY) (38.).

b) L'amino-acidurie :

Dans 1/4 des cas une hyperaminoacidurie a été mise en évidence par la chromatographie sur papier (52 - 80 - 83 - 95 - 102). Chez le malade de DURAND (42.) elle a été retrouvée seulement après l'épreuve de charge au fructose. L'augmentation est généralement quantitative et qualitative. La proportion d'azote rapportée à l'azote urinaire total atteint 21,3 % (rapport normal : 3 %) chez la malade N° 1 de LEVIN (102.). On note une augmentation des acides aminés normalement excrétés : alanine, glycocolle, sérine et d'autres acides aminés : la phénylalanine, la leucine et l'isoleucine, l'acide glutamique. L'hyperaminoacidurie disparait entre 48 H., et plusieurs mois dans les cas graves (83.) après la suppression du fructose ; elle réapparait généralement lors des épreuves de charge au fructose.

c) L'albuminurie :

a été notée dans 1/3 des cas. La survenue est précoce, son importance n'est jamais très grande, elle peut être absente dans les cas graves (144.) ou exister seulement à l'état de traces (83).

Trois fois une cylindrurie apparait en cours d'évolution (80 - 95 144). Chez la malade de JEUNE (80.), l'albuminurie est associée à une leucocyturie. L'albuminurie disparait généralement dans les 24 H. après le régime. Elle est exceptionnellement encore retrouvée 10 jours (80.) après l'institution du régime.

2. LES MODIFICATIONS SANGUINES

Elles apparaissent assez rapidement après l'ingestion de fructose et elles sont à la base de l'épreuve de charge au fructose.

a) En dehors de l'épreuve de charge au fructose on trouve :

1. UNE GLYCEMIE à jeun normale. L'urée sanguine et la calcémie restent dans les limites normales.

2. LES FONCTIONS HEPATIQUES sont parfois très altérées : leur évolution est parallèle à l'augmentation de volume de foie et surtout à l'altération du parenchyme.

- Les tests de floculation sont positifs chez 6 malades (52 - 39 - 80 - 95 - 144).

- La bilirubinémie totale atteint 42 mgr. ‰ chez la malade du Professeur SACREZ. FROESCH (52.) trouve 24 mgr. ‰ chez la première malade. DUBOIS (39.) indique les chiffres de 107 mgr. ‰.

- Les phosphatases alcalines sont parfois élevées. Il faut cependant noter que la stéatose hépatique diffuse et massive du foie, comme c'est le cas chez la première malade de LELONG (95.) peut évoluer au début avec des tests hépatiques tout à fait normaux.

- Les tests de cytolyse révèlent : une augmentation du taux des transaminases sériques. Le Professeur SACREZ et Coll. (144.) trouvent chez leur malade des taux : SGPT : 460 Unités et SGOT : 130 Unités. KAPLAN (83.) indique : SGPT : 126 Un. - SGOT : 35 Un. LEVIN et Coll. ont étudié l'évolution du taux de transaminase sérique avant et 3 semaines après l'institution du régime sans fructose chez le malade N° 1 ; et six semaines après le régime chez le malade N° 3. Ces auteurs trouvent qu'au début c'est les SGOT qui sont élevées, puis avec l'aggravation de l'affection les SGPT et les SGOT augmentent parallèlement ; après la suppression du fructose, les SGPT reviennent plus rapidement vers des taux normaux.

- Le taux de prothrombine diminue dans les cas sévères. Lors de la décompensation hépatique, la malade de SACREZ avait un taux de prothrombine de 12 %, les taux du malade de KAPLAN (83.) oscillent entre 25 et 30 % avant le traitement, malgré l'injection préalable de vitamine K1.

- L'hypoprotidémie est notée dans 8 observations. Elle atteint 35 gr./L. chez la malade de COUTEL (32.), 40 gr./L. chez la malade de SACREZ (144.), 54 gr./L. chez le malade de KAPLAN (83.), 51 gr./L. chez le malade de DUBOIS ; le malade de WOLF (176.) avait une protidémie de 57,3 ‰. La baisse porte sur les protéines totales, alors que le protidogramme reste en général parfaitement équilibré, sauf chez le 1° malade de LELONG, qui présente une baisse de l'albumine et une augmentation des alpha-2 et gamma-globulines. L'épreuve de galactosurie est très perturbée dans les formes sévères, l'absorption de 20 gr. de galactose est suivie d'une élimination totale de 1,52 gr. de galactose chez le malade de KAPLAN.

- Une baisse de rapport d'estérification du cholestérol est notée par LELONG (95.).

3. LES DESORDRES ELECTROLYTIQUES ne sont jamais très

accusés. Le nourrisson de KAPLAN (83.) avait le lendemain de son admission une hyperélectrolytémie passagère :

Delta cryoscopique corrigé : - 0° 60
NA. 152 mEq. K : 4 mEq.
Cl. 108 mEq. R.A.: 38 volumes

Les malades N° 1 et N° 3 de LEVIN (102.) présentent également une acidose métabolique passagère. C'est aussi le cas chez la malade N° 1 de LELONG (95.).

4. LES HEMOGRAMMES traduisent : (127 N° 1, N° 3 - 144 - 176 - 83)

- souvent une anémie hypochrome
- parfois une leucocytose indépendante d'un état infectieux, atteignant 25 000 globules blancs chez un malade de PERHEENTUPA (127.) avec chute importante du taux des éosinophiles au cours de l'épreuve de charge au fructose.
- L'anémie peut être masquée par l'hémoconcentration. KAPLAN note chez son malade l'existence d'une acanthocytose dépassant 50 % des érythrocytes. Elle disparait 10 jours après l'institution du régime sans fructose. Associée à une anémie elle aurait pu faire penser à une absence congénitale en β-lipoprotéines. Mais le lipidogramme était normal, dans les quelques cas où il a été étudié.

b) Au cours de l'épreuve de charge au fructose :

Les modifications sanguines portent avant tout sur les sucres sanguins, sur le taux des acides gras non estérifiés du plasma, sur le phosphore inorganique et le magnésium plasmatique. Des modifications urinaires sont notées parallèlement.

- L'épreuve de charge au fructose.

Il s'agit d'une épreuve dynamique, déterminante pour le diagnostic de l'affection, nécessitant une observation clinique constante, en raison de la possibilité de réactions hypoglycémiques sévères.

L'épreuve de charge au fructose est généralement faite le matin à jeun. Le sucre est administré en solution aqueuse "per os" ou bien en injection intraveineuse assez rapide, en 5 à 10 minutes. Les doses administrées varient avec les auteurs.

CHAMBERS et PRATT constatent que l'épreuve est concluante à partir d'une prise effective, per os, de 10 gr. chez l'adulte. Ils administrent les doses allant de 10 gr. à 50 gr. et constatent que les signes cliniques d'intolérance s'intensifient nettement avec des doses plus importantes de fructose. Mais l'utilisation de telles doses peut être excessive.

L'administration de 50 gr. par m2 de surface corporelle a provoqué chez le premier malade de FROESCH un coma prolongé difficilement

réversible. L ingestion de 3 gr. de fructose par m2 de surface corporelle chez le nourrisson, et 0,25 gr. de fructose par Kg de poids, chez l'adulte, sont des doses largement suffisantes pour emporter la conviction clinique et biologique, sans exposer le malade à des accidents hypoglycémiques sévères. Le fructose est aussi injecté par la voie intraveineuse à la dose de 3 gr. par m2 en solution à 20 % de fructose. Cette technique aurait surtout pour intérêt de montrer une chute précoce de la phosphorémie, témoignant de la phosphorylation du fructose en fructose-1-phosphate, sous l'effet de la fructokinase (LELONG 95.).

Lors de la répétition des épreuves de charge au fructose, les doses à administrer doivent être adaptées par tâtonnements, car la tolérance individuelle est susceptible de varier avec l'institution d'un régime correct. L'observation de KAPLAN est significative à cet égard. Ainsi, l'administration de 14 gr. de fructose per os, en Juin 1962, ne provoque aucun retentissement clinique sévère. Une épreuve réalisée en Février 1963 avec 5 gr. de fructose, entraîne des manifestations hypoglycémiques franches, nécessitant l'injection de sérum glucosé. La même dose administrée deux mois plus tard, alors que l'enfant allait tout à fait bien, conduit rapidement à un coma hypoglycémique profond, avec troubles respiratoires, exigeant une réanimation difficile. C'est dire que l'épreuve doit être effectuée sous surveillance constante dans un service éventuellement équipé pour la réanimation.

B - L'EPREUVE DE CHARGE AU FRUCTOSE SE TRADUIT 30 A 60 MINUTES APRES LE DEBUT DE L'EPREUVE -

1. PAR DES MANIFESTATIONS CLINIQUES :

- Le comportement des malades change : on note de l'agitation (83.), une sensation de faim, mais le plus souvent de l'apathie, de la somnolence, des pâleurs avec sueurs abondantes. Des frissons, de la cyanose des extrémités peuvent survenir. Ces symptômes régressent souvent spontanément, mais l'évolution vers des nausées, des vomissements est classique. Des convulsions (102.) puis le coma hypoglycémique peuvent survenir. Le pouls s'accélère chez quelques malades. La T.A. peut monter jusqu'à 130 mmHg de max. chez les enfants de FROESCH. Mais la T.A. peut chuter secondairement avec risque de collapsus, obligeant l'interruption de l'épreuve et l'installation d'une perfusion de sérum glucosé hypertonique (80.). La récupération est souvent rapide, mais peut être plus difficile et plus longue (83.).

Une augmentation de volume du foie est souvent notée, soit quelques heures à peine après l'épreuve (malade N° 3 de PERHEENTUPA - 127), soit seulement le lendemain de l'épreuve, en même temps que peut apparaître un léger ictère. C'est le cas chez la première malade de FROESCH (52). Chez de nombreux malades, enfants ou adultes, l'apathie et une fatigue générale intense, persistent encore pendant les 48 heures qui suivent l'épreuve.

2. BIOLOGIQUEMENT ON NOTE :

- Une chute rapide et impressionnante de la glycémie vraie par-

fois au-dessous de 0,10 gr. ‰. Parfois la glycémie n'existe plus que sous forme de traces (144.).

Cette hypoglycémie apparait chez les enfants et chez les adultes assez rapidement. L'hypoglycémie est souvent déjà importante 15 minutes après le début de l'épreuve, mais les taux les plus bas sont notés entre 15 minutes et 90' après l'administration du fructose. L'hypoglycémie est prolongée, la glycémie remonte souvent spontanément après une heure, mais elle peut rester basse pendant des heures, 9 heures dans l'observation N° 1 de FROESCH (52.).

Remarquons que les sucres totaux se maintiennent autour de 0,50/L. par la méthode de NELSON, et signalons l'importance de déterminer lors de l'épreuve, le glucose vrai par la méthode de dosage à la glucose oxydase, car l'hypoglycémie pourrait être masquée par la fructosémie élevée, si cette précaution n'est pas observée.

- Une élévation du fructose sanguin est notée parallèlement à l'installation de l'hypoglycémie. Elle atteint 170 mgr. % à la 70ème minute chez le malade de DUBOIS (39.). FROESCH note chez son premier malade une fructosémie de 138 mgr. % à la 90° minute ; cette fructosémie ne descend que lentement ; elle est encore à plus de 10 mgr. % 9 heures après l'épreuve. Elle est parfois moins élevée, moins nette chez le malade de WOLF (176.). La fructosémie atteint seulement 10 mgr. à la 50° minute et ne redescend à son taux de départ que vers la 90° minute.

Cependant chez le témoin normal, la courbe de la glycémie est normale et le fructose ne dépasse pas 5 mgr. % et redescend beaucoup plus rapidement que chez le malade atteint d'I.H.F.

- Une chute du phosphore inorganique de sérum - Elle est observée pour la première fois par FROESCH et Coll. (52.) chez leur deuxième malade, l'injection intraveineuse d'une solution de fructose, entraîne une chute du phosphore inorganique de 5,2 mgr. % à 3 mgr. % et cela 12 minutes après le début de l'épreuve, pour remonter lentement à 5 mgr. % à la 100° minute. Cette chute n'est pas toujours aussi marquée, mais elle est relevée dans toutes les observations complètes. Elle est plus importante si le fructose est administré par la voie intraveineuse et elle peut être le seul signe biologique lorsque la dose de charge administrée est trop faible. La chute de la phosphorémie est caractéristique de l'insuffisance en aldolase ; elle ne se rencontre pas dans la fructosurie essentielle (52.).

- L'augmentation de la lactacidémie est notée par plusieurs auteurs (127 - 144). Le Professeur SACREZ et Coll. trouvent 206 mgr. ‰ chez la petite Martine.

- L'augmentation des acides gras non estérifiés au cours de l'E.C.F. est constatée pour la première fois par les auteurs Finlandais, PITKANEN et PERHEENTUPA (127 - 132). L'administration de 0,4 gr. de fructose par Kg de poids chez leur malade N° 4 est suivie d'une élévation des acides gras libres du sérum (N.E.F.A.) de la valeur de 1009 mEg/L. au départ de l'épreuve, à 2635 mEg/L. à la 90° minute après l'ingestion du fruc-

tose.

Nous verrons plus loin à quelles conclusions pathogéniques ont abouti ces observations.

Plus récemment LEVIN - OBERHOLZER et Coll. (102.) ont trouvé une augmentation du magnésium sérique se déclenchant à l'inverse de la chute de phosphore inorganique. L'administration per os de 2,5 gr. de fructose, entraîne chez leur première malade une chute de phosphore inorganique d'une valeur initiale de 4,5 mgr. % jusqu'à 2,4 mgr. % une heure après l'épreuve. Cette chute est accompagnée d'une élévation du taux de magnésium sérique de 2,2 mgr. % jusqu'à une valeur de 3,1 mgr. % une heure et demie après le début de l'épreuve. Chez la soeur de cette malade, le magnésium sérique s'élève du taux de départ de 1,65 mgr. % à la valeur de 2,5 mgr. pour cent vers les 30 minutes après l'administration de fructose, pour revenir par la suite seulement lentement à la valeur initiale. Le comportement du magnésium sérique est, par contre, tout à fait normal, chez une soeur âgée de 3 ans, non atteinte d'I.H.F. Le magnésium garde chez elle une valeur constante autour de 1,8 mgr. %. LEVIN et Coll. donnent une intéressante explication physiopathologique à partir de leurs constatations. Nous y reviendrons à propos de la physiopathologie de la maladie.

Notons enfin que l'E.C.F. entraîne :

. une fructosurie : généralement minime et transitoire, la chromatographie fixe dans certains cas des traces de lactose (80 - 83.) ou de xylose et de galactose (176.).

. une albuminurie : (52 - 39 - 42.) et une hyperaminoacidurie (42 - 52 - 80 - 83.) transitoires et disparaissent rapidement après l'épreuve.

C - L'ETUDE ENZYMOLOGIQUE -

L'étude enzymologique porte sur des fragments de foie prélevés par ponction biopsique, ou plus rarement par biopsie chirurgicale (83.). Cette étude a été réalisée dans 11 observations : elle apporte les éléments essentiels suivants :
(32 - 39 - 80 - 83 - 127 - 144 - 95)

a) Dans le tissu hépatique :

1. L'AC TIVITE DE LA FRUCTOKINASE EST NORMALE.

2. L'ACTIVITE DE L'ALDOLASE HEPATIQUE EST TRES DIMINUEE.

(Cette activité est exprimée en micromoles d'ester scindé par minute et par gramme de foie).

. Elle se montre très nettement diminuée pour le fructose-1-phosphate (2 % à 6 % de la normale).

	TAUX D'ENZYMES DANS LE TISSU HEPATIQUE			
	Fructokinase	ALDOLASE		
		Fr.-1-P	Fr. 1-6-D.P.	Rapport FDP/F.A.P.
JEUNE (80.)	Normale	0,4	2,5	6,2
DUBOIS (39.)		0,5	3,1	6,2
LELONG (95.) Cas N°1		0,3	1,85	6,2
Cas N°2		0,2	1,0	5,0
SACREZ (144.) Dos. (Hers)		0,085	1,0	12,0
PERHEENTUPA (127.) Cas N°1		0,2	1,5	7,5
Cas N°2		0,0	2,1	2,1
KAPLAN (83.)		0,3	2,0	6,6
LEVIN (102.) Cas N°3		0,1	3,4	34,0
Les valeurs normales		7 à 15	7 à 15	1

TABLE N° 3

Quelques taux d'enzymes (fructokinase et aldolase) dans le tissu hépatique de quelques malades atteints d'I.H.F.

. Elle est nettement moins marquée pour le fructose-1-6-diphosphate (20 % 87 % de la normale).

. Le rapport : $\frac{\text{Activité sur fructose diphosphate}}{\text{Activité sur fructose-1-phosphate}}$ s'élève à 12, alors que normalement il avoisinne l'unité. (HERS) et SACREZ (144).

3. LE TAUX DE LA GLUCOSE-6-PHOSPHATASE subit une augmentation très marquée dans le tissu hépatique de certains malades. HERS trouve chez la malade de SACREZ (144.) 33 unités alors que les valeurs normales sont de 2 à 3 U. (Unité : micromole de phosphore libéré par minute et par gramme). J.C. DREYFUS trouve chez le malade de KAPLAN (83.) : glucose-6-phosphatase en mgr. de phosphore libéré par 100 gr. de foie en 1 heure à 37° : 1 400 mgr. (normalement : 200 à 800). Cette augmentation n'a pas été retrouvée dans les observations de PERHEENTUPA (127.).

4. DANS L'INTESTIN L'ACTIVITE ALDOLASIQUE est également déficitaire et l'A.T.P. est basse (SACREZ et Coll. 144) V. observation clinique.

5. DANS LE TISSU MUSCULAIRE : la teneur en glycogène est de 1 % chez Martine (144.), l'activité de la phosphorylase est un peu abaissée (33 U. au lieu de 50 à 120), celle de la F.D.P. aldolase est normale .

PITKANEN et PERHEENTUPA (130.) trouvent des taux d'enzymes musculaires normaux.

D - LES AUTRES EXAMENS COMPLEMENTAIRES -

1. DE RARES ETUDES ISOTOPIQUES effectuées sur des fragments de foie prélevés sur des malades et mis en incubation en présence de fructose marqué au C 14 - a permis à un Collaborateur de KAPLAN (83.) de mettre en évidence l'accumulation du fructose-1-phosphate aux dépens des autres métabolites habituellement retrouvés.

2. L'EXPLORATION DU MATABOLISME DES AUTRES GLUCIDES en particulier du galactose s'est révélée normale. La courbe d'hyperglycémie provoquée est normale dans bien des cas où elle a été pratiquée.

3. LES EXPLORATIONS RADIOLOGIQUES, en particulier, l'examen radiologique du tube digestif permet de vérifier l'absence de toute anomalie.

Signalons qu'aucun des enfants étudiés n'a présenté de signes de rachitisme en cours d'évolution (102 - 144.). La radio du squelette montre chez le malade de KAPLAN (83.) un retard de l'âge osseux d'environ 3 mois. - Les urographies pratiquées étaient normales.

4. LE TEST DE LA SUEUR EST NORMAL.

5. LE LIPIDOGRAMME EST NORMAL.

E - L'ETUDE ANATOMO - PATHOLOGIQUE -

Une étude anatomo-pathologique a été faite chez 8 malades. (5 - 32 - 80 - 83 - 95, N°1 + N°2 - 127 - 144)

1. L'EXAMEN HISTOLOGIQUE DES FRAGMENTS HEPATIQUES a permis de déterminer la nature des lésions hépatiques qui peuvent comporter suivant la gravité de l'atteinte du foie, tantôt une image de stéatose diffuse et massive, sans cirrhose (mal. N°2 de LELONG 95.), tantôt celle d'une cirrhose à point de départ portal (dans les autres cas), avec des signes de dégénérescence cellulaire plus ou moins diffuse, accompagnés de lésions de sclérose plus ou moins accentuées. On note souvent des éléments fibreux peu inflammatoires qui partent des espaces portes (144.) qui isolent parfois de petits nids de cellules hépatiques (102.). Les hépatocytes sont, soit normaux par plages, soit atteints en d'autres zones de lésions de nécrose de coagulation du cytoplasme et de pycnose des noyaux (102.). Des signes de stéatose peuvent être trouvés. L'examen nécropsique du foie de la malade du Professeur SACREZ (144.), révèle une cirrhose annulaire biveineuse avec atrophie importante du parenchyme, sans stéatose ni surcharge glycogénique. Il n'y a plus de signe de régénération.

Les lésions dégénératives ainsi que les lésions fibreuses sont réversibles dans la plupart des cas, sous l'effet du traitement.

2. L'EXAMEN HYSTOPATHOLOGIQUE pratiqué après le décès de la malade du Professeur SACREZ (144.) sur du tissu rénal et musculaire montre quelques signes de dégénérescence granulo-vacuolaire au niveau de ces tissus (cf. Observation).

V - LE DIAGNOSTIC DE L'INTOLERANCE HEREDITAIRE AU FRUCTOSE

A - LE DIAGNOSTIC POSITIF -

Le diagnostic positif de l'I.H.F. repose sur deux critères essentiels :

1. L'HISTOIRE CLINIQUE CARACTERISEE :

- parfois par la présence de plusieurs cas dans une fratrie.

- par la nature des troubles digestifs, faits de nausées et de vomissements, accompagnés de manifestations hypoglycémiques : sueurs, pâleur, somnolence, survenant en général au moment du sevrage ou après l'ingestion de fruits et de sucreries.

- par la survenue d'un retard staturo-pondéral important associé à une hépatomégalie plus ou moins marquée.

- par une amélioration des signes fonctionnels et objectifs à la suite de l'introduction d'un régime sans fructose.

2. PAR DES EXAMENS COMPLEMENTAIRES COMPORTANT :

- Une épreuve spécifique : L'Epreuve de Charge au Fructose qui met en évidence des modifications sanguines :

- chute du glucose vrai
- augmentation de la fructosémie
- chute du phosphore inorganique
- augmentation du magnésium sérique
- augmentation de la lactacidémie
- augmentation du taux des acides gras non estérifiés du sérum.

- des modifications urinaires :

- fructosurie
- hyperaminoacidurie.

Eventuellement une étude enzymologique montrant le déficit hépatique en aldolase.

La recherche d'une fructosurie même par la méthode chromatographique ne saurait suffir à elle seule, car elle est intermittente et discrète.

B - LE DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL -

1. DEVANT UN TABLEAU DE TROUBLES DIGESTIFS, ACCOMPAGNES D'UNE STAGNATION, VOIRE D'UNE CHUTE PONDERALE, telles que l'on peut les rencontrer dans l'I.H.F., on discutera les diagnostics suivants :

a) Les vomissements occasionnels, liés à une affection intercurrente, surtout infectieuse, particulièrement fréquente chez le nourrisson, où les vomissements répétés peuvent résumer toute la symptomatologie fonctionnelle, et en imposer pour une affection digestive. Un examen complet avant tout O.R.L. et bactériologique des selles, les élimineront. L'élimination des foyers infectieux est importante, d'autant plus que la courbe thermique peut être longtemps instable dans l'I.H.F.

b) Les vomissements au cours des gastroentérites.

c) Les vomissements par malformations digestives :

- sténose du pylore,
- malposition cardiotuberositaire,
- hernies diaphragmatiques.

Ces diagnostics sont en général facilement écartés par un transit baryté qui est de rigueur au moindre doute.

d) On peut discuter les *vomissements par erreur diététique* quantitative ou qualitative : suralimentation ou bien sous alimentation transgressant les règles habituelles de l'élevage.

e) La maladie fibrokystique du pancréas peut être évoquée, surtout quand l'hypotrophie est très marquée, et quand il y a des infections pulmonaires à répétition. Mais le test à la sueur, la iodurie provoquée sont normaux dans l'I.H.F.

f) L'existence d'une intolérance ou d'une allergie au lait peut se poser plus rarement.

g) Le diagnostic de la galactosémie congénitale est le plus souvent évoqué. Ce trouble métabolique portant sur le métabolisme du galactose à la suite d'une insuffisance en certains enzymes spécifiques, conduit à un tableau clinique voisin, caractérisé rapidement par des troubles dyspeptiques, un retard staturo-pondéral important, des accidents hypoglycémiques, une hépatomégalie et occasionnellement par un ictère. Par son caractère familial, avec la notion de consanguinité possible, par le syndrome rénal fait d'albuminurie, d'hyperaminoacidurie, elle peut encore ressembler à l'I.H.F. Mais il existe fréquemment une cataracte, ainsi que des troubles psychomoteurs très graves. Ces deux signes cliniques manquent dans l'I.H.F. Les tests de charge du fructose et du galactose lèvent assez rapidement le doute. L'épreuve thérapeutique est également concluante. Les recherches enzymatiques directes révèlent le déficit enzymatique différent dans les deux cas.

2. QUAND LES MANIFESTATIONS HYPOGLYCEMIQUES SONT AU PREMIER PLAN, il faut éliminer par le dosage de la glycémie à jeun, les épreuves de tolérance au glucose à la L-leucine, par des épreuves d'hyperglycémie à l'adrénaline et d'hypoglycémie à l'insuline :

a) Les hypoglycémies de cause organique :

- une glycogénose hépatique
- une hyperplasie langerhansienne.

b) Les hypoglycémies fonctionnelles :

- l'hypoglycémie infantile idiopathie de Mc QUARRIE
- l'hypoglycémie postprandiale soit de type Conn ou de type Cochrane et Payne
- l'hypoglycémie par défaut de synthèse de glycogène.

3. EN PRESENCE D'UNE MELITURIE on éliminera au niveau du foie :

- un diabète sucré
- un diabète rénal
- une tubulopathie : de type syndrome de Toni-Debré-Fanconi et la cystinose
- une lactosurie - des dyspepsies graves
  - des stéatorrhées
  - de l'ictère infectieux du nouveau-né.

Chez les enfants plus âgés et les adultes on pensera à :

- une pentosurie alimentaire.
- et à la pentosurie essentielle.

4. UNE FOIS LA FRUCTOSURIE RECONNUE on pensera à éliminer :

. La fructosurie essentielle qui reste asymptomatique, elle est une découverte d'examens systématiques. L'E.C.F. est ici suivie d'une importante hyperfructosémie mais la glycémie reste en général normale, et si elle baisse, c'est de façon minime et transitoire.

. La fructosurie de l'intoxication générale par le mercure.

. La fructosurie transitoire du nouveau-né disparaissant entre le 7° et le 10° jour de la vie.

5. LE DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL SE POSE PARFOIS AVEC CELUI :

- d'un ictère infectieux évoluant vers une cirrhose
- des hépatomégalies chez le nourrisson et l'enfant.

CHAPITRE 5.

PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INTOLERANCE HEREDITAIRE AU FRUCTOSE

A - LE TROUBLE FONDAMENTAL : L'ABSENCE D ALDOLASE -

- Dans la fructosurie essentielle, le déficit en fructokinase hépatique conduit au défaut de la phosphorylation du fructose en F-1-P. Le blocage enzymatique est situé à l'entrée même du fructose dans la chaîne de transformation métabolique, le sucre reste dans le sang, avant d'être éliminé dans les urines. Ce trouble métabolique héréditaire se déroule de manière asymptomatique, hormis la fructosurie intermittente, en général découverte lors d'un examen systématique, le léger déficit énergétique dû à la fuite d'une certaine quantité de fructose apporté par l'alimentation, reste insignifiant et peut être largement couvert par un apport alimentaire équilibré.

- L'I.H.F., en revanche, relève d'un trouble fondamentalement différent. Le blocage enzymatique est ici situé au niveau de la deuxième étape métabolique du fructose, au cours de laquelle le F-1-P est dégradé en deux trioses phosphates. Pour les uns, qui soutiennent avec LEUTHARDT (98.) l'existence de deux aldolases hépatiques (1-phospho-fructaldolase et 1-6-diphosphofructaldolase), c'est la première qui serait déficiente dans l'I.H.F. Pour HERS (68.), il n'existe qu'une seule aldolase hépatique, active sur le F-1-P et sur le F-1-6-diphosphate chez le sujet normal, mais présentant une activité nettement diminuée sur le F-1-P dans l'I.H.F. L'insuffisance en aldolase ne devait cependant être reconnue et précisée que grâce au développement des études enzymologiques et biochimiques, concernant un nombre de plus en plus élevé de cas d'intolérance au fructose.

CHAMBERS et PRATT (21.) dans leur observation présument déjà la production d'un métabolite intermédiaire toxique qui s'accumulerait dans l'organisme ; ils reconnaissent le caractère particulier de l'affection comparée à la fructosurie bénigne, et émettent l'hypothèse d'un trouble biochimique situé avant l'étage de la transformation du fructose en F-6-P. Les auteurs Anglais, ne donnent cependant pas d'autre explication étiopathogénique, et rangent cette maladie sous le terme général "d'idiosynchrasie au fructose".

FROESCH, PRADER et LABHARDT (52.) sont les premiers à soulever l'hypothèse de la situation du blocage métabolique au niveau de la transformation du F-1-P en 2 trioses. Se basant sur l'égalité de la vitesse d'oxydation du glucose et du fructose mis en présence, dans un appareil de Warbourg, d'érythrocytes de la famille B., et de ceux d'un sujet témoin, ils démontrent le fonctionnement normal de l'héxokinase. En effet, ces cellules contiennent cet enzyme non spécifique, mais manquent de fructokinase. Cet argument expérimental laisse supposer que le blocage enzymatique se situe au niveau du catabolisme du F-1-P. L'épreuve de charge au fructose devait donner à ces auteurs des preuves indirectes basées sur la baisse du phosphore inorganique du sérum. Bien qu'une légère baisse du phosphore inorganique, suivie d'une relève nettement plus rapide, soit également constatée chez les sujets normaux, soumis à la même épreuve (PLETSCHER - FAHRLÄNDER - 133.), la baisse du phosphore s'explique, selon FROESCH, par la synthèse rapide du F-1-P et indique une phosphorylation normale du fructose en F-1-P. L'importance de la chute alliée à la durée de la baisse du phosphore, laissent supposer l'existence d'un bloc au niveau de l'aldolase hépatique.

La négativité des tests cutanés pratiqués par ces auteurs chez leur premier malade, permet d'éliminer la notion d'une allergie au fructose ;

Une anomalie de l'étape enzymatique suivante, qui préside à la transformation du D-glycéraldéhyde est suspectée un moment par WOLF et Coll. (175.), qui se basent alors sur l'épreuve au L. sorbose qui différerait chez les sujets atteints d'I.H.F. FROESCH et Coll. vérifient cette hypothèse et trouvent que la dégradation du D.glycéraldéhyde s'effectue normalement chez leurs malades, aussi ne retiennent-ils pas cette hypothèse.

L'insuffisance enzymatique en aldolase hépatique n'est précisée que plus tard par HERS de Louvain (72.), bientôt suivi par SCHAPIRA (147 - 148.) qui confirment le déficit en 1-phospho-fructaldolase, grâce à des déterminations directes sur des fragments hépatiques, obtenus par ponction à l'aiguille. Rappelons que l'activité de l'aldolase se montre très diminuée (2 à 6% de la normale) pour le F-1-P et 20 à 87% de la normale pour le F-1-6-diphosphate. L'activité de la fructokinase est normale. Ces constatations concordent chez tous les malades soumis aux études enzymologiques.

Le blocage enzymatique au niveau de la voie principale du catabolisme du fructose est démontré. Le fructose-1-phosphate s'accumule dans l'organisme. Cette accumulation a été confirmée par ailleurs de façon directe par une méthode isotopique (83.). Le déficit en aldolase ne se limite cependant pas au foie. SACREZ et Coll. (144.) ont mis en évidence dans la muqueuse intestinale de leur malade, une nette diminution de l'activité aldolasique vis-à-vis surtout du Fr-1-P. Elle est de même abaissée dans le sérum des malades soumis à cette recherche. Il y a ainsi blocage enzymatique qui entraîne toute une chaîne de perturbations responsables de la symptomatologie de la maladie.

B - LE RETENTISSEMENT DU BLOCAGE ENZYMATIQUE - LES REPERCUSSIONS DE L'ACCUMULATION DU F-1-P DANS L'ORGANISME -

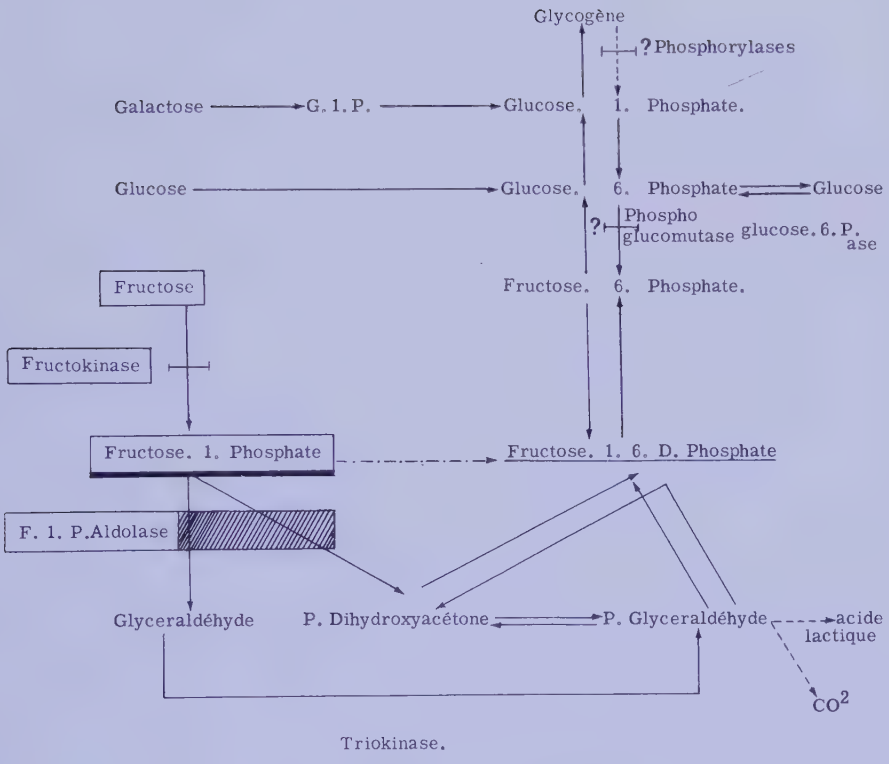


Tableau N° 4.

Schéma du Catabolisme du Fructose.

avec indication du déficit aldolasique primaire et des inhibitions enzymatiques secondaires probables.

Déficit enzymatique primaire

? Inhibition secondaire probable

Inhibition secondaire certaine.

L'action "toxique" du F.1.P. n'est que partiellement élucidée. Le blocage enzymatique conduit à une mauvaise utilisation du fructose. Mais elle retentit aussi sur le matébolisme du glucose, et de là sur le métabolisme des graisses. Nous allons, dans ce qui suit, essayer de dégager les conséquences de l'accumulation du F.1.P. au niveau du foie, au niveau de la muqueuse intestinale et de l'épithélium du tubule rénal.

1. AU NIVEAU DU FOIE :

Ce trouble est fort complexe : il y a de la perte d'énergie, car la transformation du fructose s'arrête au stade F.1.P. Ce métabolite intermédiaire entraîne les perturbations enzymatiques secondaires suivantes :

a) Action inhibitrice vis-à-vis de la fructokinase hépatique :

Mise en évidence par FROESCH - PRADER et Coll. sur des homogénats de foie de rats, mis en présence de concentrations élevées de F.1.P., l'inhibition de la fructokinase ne semble être que partielle. Elle explique sans doute l'augmentation du taux de fructose libre dans le sang, ainsi que la fructosurie constatées chez les malades, après absorption d'une quantité plus ou moins importante de fructose. Cette inhibition constitue une légère protection contre l'accumulation excessive de F.1.P.

b) Action inhibitrice vis-à-vis des enzymes glycolytiques :

En 1959, SIDBURY (155.) démontre par des études in vitro, que le F.1.P. empêche le déroulement normal de la glycogénolyse par une inhibition de la phosphoglucomutase. Il y aurait ainsi blocage de la transformation du glucose-1-phosphate en glucose-6-phosphate. FROESCH, PRADER et Coll. avaient également déjà suggéré l'hypothèse d'une inhibition des processus de glycogénolyse, en vue d'expliquer les manifestations hypoglycémiques survenant dans l'I.H.F.

WOLF et Coll. (175.), se basant sur la mise en évidence de deux aldolases hépatiques par KALETTA et GMÜNDER, constatent au cours de leurs études sur des homogénats de foie de rat qu'un excès de F.1.P. entraîne une inhibition de la 1-6-diphosphofructaldolase bloquant ainsi la transformation du F.1.6.DI
formation du F.1.6.diphosphate.

DUBOIS et Coll. (39.) à l'aide d'une épreuve au radioglucose a pu montrer chez son malade, une nette diminution de la captation et de la libération hépatique du glucose. Ils ont vu par ailleurs que l'utilisation périphérique du glucose n'est nullement influencée par l'administration intraveineuse de fructose. Ce fait plaide contre la théorie émise un moment par DORMANDY (38.) soutenant l'idée que l'hypoglycémie pourrait être consécutive à une décharge insulinique déclenchée par l'élévation de la fructosémie. D'autres faits expérimentaux s'inscrivent contre cette hypothèse :

- FÒA - GALANSINO et Coll. (48.) arrivent en effet à démontrer par des expériences de circulation croisée, et par des injections directes de fructose dans l'artère pancréatique de chiens normaux, que le sucre est sans effet sur la sécrétion d'insuline.

- FROESCH et Coll. ont bien obtenu après injection I.V. rapide de fructose chez le chien, une réponse hypoglycémique rapide et marquée. Mais dans ce cas particulier, on admet que le fructose est rapidement transformé en glucose dans l'organisme. D'ailleurs, aucun phénomène d'ordre hypoglycémique n'est relevé au cours de la fructosurie essentielle. Passant sur le plan clinique, les auteurs Suisses ont montré que l'activité insulinique du plasma était normale ou même basse chez deux de leurs malades, après administration de fructose. SAMOLS et DORMANDY (146) effectuent par la suite des estimations directes du taux sérique en insuline durant des E.C.F. chez 5 malades atteints de galactosémie et d'I.H.F. et notent que ce taux est élevé avant l'épreuve de charge mais subit une chute sensible en cours d'E.C.F. R. DUBOIS et Coll. (39.) aboutissent aux mêmes conclusions.

Pour FROESCH et Coll. une autre explication reste possible : le F.1.P. accumulé inhiberait l'activité de l'aldolase musculaire et entraverait de la sorte la néoglycogénèse. Ce même ester bloquerait en outre l'activité de la phosphoglucomutase , et s'opposerait à une glycogénolyse normale. Cette hypothèse basée sur les constatations de SIDBURY de 1959 n'a jamais pu être confirmée "in vitro" par d'autres auteurs tels que NIKKILÄ et Coll. (121.), qui émettent l'hypothèse d'une carence en groupements phosphorés, captés lors de la formation du F.1.P.

Les constatations de DUBOIS et Coll. sont renforcées par les recherches de FROESCH et Coll., SACREZ et Coll. (144.), KAPLAN et Coll. et PERHEENTUPA (127.). Les deux derniers auteurs étudient les variations glycémiques induites par l'injection de glucagon ; injecté environ 15 minutes à une 1/2 H. après l'ingestion de fructose, le glucagon se montre incapable d'exercer son effet hyperglycémiant habituel. Cette épreuve a été répétée encore récemment par GENTIL, COLIN, ALAGILLE et LELONG (62.) ; leurs résultats concordent avec ceux des auteurs cités plus haut. Ils admettent l'existence d'un blocage situé sur la voie glycolytique commune, pouvant siéger, soit au niveau de la phosphorylation du glycogène, soit au niveau de la transformation du glucose-1-P en glucose-6-P, soit enfin au niveau de la libération du glucose circulant.

GENTIL et Coll. (62.) réalisent ensuite des épreuves de charge au galactose, administré per os, d'abord isolément, puis simultanément au fructose, à des malades atteints d'I.H.F. dans le but d'interroger le fonctionnement de la phosphoglucomutase et de la glucose-6-phosphatase. Rappelons que le galactose rejoint la voie métabolique du glucose au niveau du glucose-1-P, transformé en glucose-6-P, grâce à la phosphoglucomutase, et qu'une glucose-6-phosphatase catalyse la réaction transformant le glucose-6-P en glucose (V. Tableau N° 1). La réponse hyperglycémique est normale en absence de fructose ; elle est diminuée si le galactose et le fructose sont simultanément administrés "per os", mais la chute de la glycémie n'atteint pas l'importance de l'hypoglycémie observée lors de l'E.C.F. seule. Admettant l'absence de phénomènes de compétition entre les deux sucres lors de l'absorption intestinale, et afin d'éliminer une éventuelle entrave de l'absorption des oses par le F.1.P. accumulé dans la muqueuse intestinale, les auteurs procèdent à l'injection I.V. de galactose seul, puis I/2H. après l'absorption de fructose. Dans les deux cas, le glucose sanguin s'é-

lève immédiatement de façon notable. La transformation du galactose en glucose s'effectue par conséquent normalement ; elle suppose l'intégrité de la galactokinase, de la phosphoglucomutase et de la glucose-6-phosphatase. Les conclusions tirées des épreuves au glucagon et des épreuves au galactose, conduisent à déduire l'existence d'un bloc situé en amont du glucose-1-phosphate c'est-à-dire au niveau même de la phosphorylation du glycogène.

FROESCH explique l'entrave de cette glycogénolyse par la carence en P. inorganique intracellulaire. GENTIL et Coll. (62.) ne s'opposent pas formellement à cette hypothèse, mais ils pensent que la brutalité de l'hypoglycémie ne peut s'expliquer par la seule carence en P. inorganique. Ils admettent en plus l'existence d'un trouble de la néoglycogénèse.

C - ACTION INHIBITRICE VIS-A-VIS DE LA NEOGLYCOGENESE -

L'inhibition de la néoglycogénèse est objectivée par un test du dihydroxyacétone (D.H.A.). Ce corps rejoint sans doute la voie glycolytique commune au niveau des trioses-phosphates. La réaction de la néoglycogénèse étant introduite par la 1-6-diphosphofructaldolase de LEUTHARDT ; ce test peut interroger l'activité de cet enzyme. En présence de fructose, la transformation de la D.H.A. en glucose est retardée ce qui ne peut s'expliquer, d'après GENTIL et Coll. (62.), que par l'inhibition de la 1-6-diphosphofructaldolase ou par l'inhibition de l'activité résiduelle de l'aldolase sur les trioses-phosphates.

CORNBLATH et Coll. (29.) ont effectué des épreuves identiques chez leurs malades ; ces auteurs arrivent aux mêmes conclusions.

2. AU NIVEAU DE LA MUQUEUSE INTESTINALE :

Le métabolisme du fructose est également troublé au niveau de la muqueuse intestinale. Le Professeur SACREZ et Coll. (144.) constatent chez leur malade un déficit en aldolase empêchant la dégradation du fructose sur place avec libération d'énergie ou sa transformation en glucose. Il résulte un déficit d'énergie que reflète le taux bas d'A.T.P. trouvé par ces auteurs au niveau du duodéno-jéjunum. Ce déficit est aggravé après chaque administration orale de fructose. Une épreuve de charge au glucose (10 gr. en sol. aqueuse per os) couplée avec l'ingestion de 1,50 gr. d'acide para-aminohippurique sous la forme de sel iodique, montre une mauvaise absorption du glucose malgré un important apport oral de glucose, environ 1 heure après une E.C.F.

3. LES MANIFESTATIONS HYPOGLYCEMIQUES :

résultent de la sommation de la mauvaise absorption intestinale du glucose, associée à un défaut transitoire de la glycogénolyse hépatique, à son stade initial de phosphorylation, (vraisemblablement par manque de phosphore inorganique intracellulaire fixé sur le F.1.P.), et à un blocage de la néoglycogénèse au niveau de la transformation des trioses-phosphates en héxoses-phosphates. L'utilisation périphérique du glucose restant normale, l'organisme est rapidement soumis à une situation critique, dont té-

moignent la chute rapide et persistante de la phosphorémie, ainsi que l'effondrement impressionnant et prolongé de la glycémie. L'organisme fera appel à toutes les possibilités énergétiques, face à cette "faillite" de la régulation de la glycémie :

a) Par une sécrétion accrue d'adrénaline :

vraisemblablement induite par l'importante hypoglycémie. Mais cette sécrétion reste sans doute sans effet sur la glycogénolyse, à l'instar de la sécrétion de glucagon. Elle peut tout au plus entraîner une augmentation de l'utilisation périphérique du glucose, aggravant encore la situation. Cependant par la voie des hormones médullo-surrénales, l'organisme fait appel aux réserves lipidiques par la mobilisation des triglycérides de réserve. NIKKILÄ et PERHEENTUPA (122.) constatent ainsi une énorme élévation des acides gras libres dans le plasma de deux malades atteints d'I. H. F. et cela après charge au fructose. Ces auteurs expliquent ce phénomène par la stimulation du catabolisme lipidique à partir des catécholamines induites par l'hypoglycémie, plutôt que par un défaut d'estérification des acides gras par déficit en glucose.

KNORR et WITTERMANN (88.) font les mêmes constatations chez un petit malade atteint d'I.H. F.

b) Par une activation enzymatique portant sur la glucose-6-phosphatase :

L'augmentation de cet enzyme a été mise en évidence chez 4 malades atteints d'I.H. F. par HERS (74.). Cet auteur pense que la glucose-6-phosphatase est un enzyme adaptatif, dont l'activité augmente en fonction du glucose-6-phosphate que le foie doit transformer en glucose. Cet enzyme augmente nettement avec le besoin en glucose de l'organisme, il diminue avec la suralimentation ou en présence d'un excès d'insuline. Il y aurait ainsi un détournement du catabolisme du glucose-6-phosphate dans la direction de son hydrolyse en glucose. On peut aussi supposer que l'insuffisance de la glycolyse hépatique soit partiellement compensée par une consommation accrue d'acide lactique provenant du tissu musculaire.

4. L'EVOLUTION VERS LA CIRRHOSE :

est au niveau du foie, le résultat de ces anomalies biochimiques. Il se constitue une "cirrhose métabolique" dont la pathogénie n'est que partiellement connue. Tous les auteurs s'accordent à reconnaître une action toxique particulière au fructose - 1 - P accumulé au niveau du foie.

. Pour BONNEFOY (16.) l'accumulation de F. 1. P. interviendrait par une inhibition des mécanismes oxydatifs normaux de la cellule ; elle entraînerait une altération globale de la cellule dont l'aboutissement histologique serait une sclérose généralisée. Le Professeur SACREZ et Coll. (144.) pensent que les lésions hépatiques résultent des désordres énergétiques engendrés par le déficit fermentaire en aldolase au niveau de la glande hépatique et de la muqueuse intestinale. Les déterminations de l'A. T. P. ont révélé des taux très faibles de ce nucléotide au niveau du foie et de l'intes-

tin chez le petite Martine (cf. Observation).

. Plus récemment LEVIN et Coll. mettent également sur le compte de la déplétion intracellulaire en A.T.P. Les manifestations toxiques surtout au niveau du foie. L'augmentation du magnésium sérique au cours des épreuves de charge au fructose, serait le reflet de ce trouble. On sait en effet que l'A.T.P. forme avec le Mg un complexe qui réagit avec le fructose (HERS - 71).

. Le taux élevé d'acides gras libres dans le plasma à la suite de l'absorption de fructose, favorise vraisemblablement le développement de la stéatose, puis de la cirrhose. NIKKILÄ et PERHEENTUPA (122.) se basant sur les travaux de FINE et Coll. (160 cit.) et de SPITZER et Coll. (160.) rappellent en effet que le foie est parfaitement capable d'extraire du plasma les acides gras non estérifiés, en proportion de leur concentration, qu'il est en mesure de les estérifier rapidement pour la synthèse de triglycérides et de phospholipides. Dans cette cellule hépatique saine, l'accumulation de lipides est suivie aussitôt d'une sortie de lipides liées aux lipoprotéines vers la circulation. Mais dans l'I.H.F. les hépatocytes ont sans doute plus ou moins perdu leur capacité fonctionnelle.

5. L'ACCUMULATION DE F.1.P. SE TRADUIT AU NIVEAU DES REINS :

par une tubulopathie dont la pathogénie est assez mal précisée. L'albuminurie et l'aminoacidurie, dans certains cas même la cylindrurie granuleuse accompagnée d'acidose hyperchlorémique, s'expliquent par une souffrance des tubules proximaux, qui semblent être moins sérieuse que la souffrance des cellules hépatiques ; elle est aussi plus facilement réversible après l'institution d'un régime adéquat.

6. L'ABSENCE DE CATARACTE ET DE RETARD PSYCHOMOTEUR SERIEUX DANS L'I.H.F. :

peut s'expliquer par le fait que la 1-phosphofructaldolase ne fait pas partie de l'équipement enzymatique du cristallin et des cellules cérébrales (BONNEFOY - 16). Par ailleurs, le Professeur SACREZ et ses Coll. insistent sur le fait que la voie "héxokinasique" reste libre, que la phosphorylation du fructose en position 6 reste ouverte lorsque le taux du glucose est bas. Cette voie accessoire de l'utilisation du fructose pourrait profiter aux cellules cérébrales et à celles du cristallin.

L'activation de la "voie musculaire grâce à la 1-phosphofructokinase, alliée à la possibilité offerte par la voie héxokinasique" pourrait également expliquer la relative tolérance de certains sujets à de petites doses de fructose, c'est le cas notamment de certains malades adultes chez lesquels le développement de ces voies accessoires aura pu se faire.

Le léger retard mental de la malade étudiée par FROESCH et Coll. ainsi que celle rapportée par DORMANDY, trouve plutôt son explication dans la répétition des accidents hypoglycémiques, que dans le développement de lésions des cellules cérébrales comme dans la galactosémie.

7. D'AILLEURS, L'OBSERVATION PUBLIEE PAR DORMANDY (38.) POSE LE PROBLEME DES INTOLERANCES ASSOCIEES :

La malade de DORMANDY était à notre connaissance, la seule à présenter une courbe de tolérance anormale au galactose. D'ailleurs le tableau clinique présenté par cette malade s'écarte franchement de la symptomatologie habituelle présentée par les autres malades.

Nous avons déjà vu que DORMANDY admet une inhibition compétitive de galactose par un métabolite intermédiaire du fructose.

Le Professeur SACREZ et Coll. (144.) soulèvent l'hypothèse d'une intolérance à d'autres hydrates de carbone chez leur malade. Elle n'a cependant pu être prouvée par suite de l'état de l'enfant.

KAPLAN et ses Coll. (83.) notèrent chez leur nourrisson l'existence d'une stéatorrhée certaine, se retrouvant encore longtemps après la réduction de la maladie par le régime sans fructose.

CHAPITRE 6.

LE TRAITEMENT DE L'INTOLERANCE HEREDITAIRE AU FRUCTOSE

Le seul traitement logique de l'Intolérance Héréditaire au fructose consiste dans l'élimination complète du fructose du régime, tout en continuant par ailleurs à assurer une alimentation suffisante et équilibrée, de manière à permettre une croissance normale des jeunes malades.

L'institution d'un tel régime sans fructose comporte cependant quelques difficultés : en effet, le sucre fait partie de nombreux aliments, surtout végétaux ; il est un élément énergétique par excellence, utilisé soit pour adoucir de nombreux mets, soit pour en améliorer la valeur calorique Enfin une étude complète concernant la teneur en fructose des principaux aliments reste encore à faire.

A - LES ALIMENTS INTERDITS -

Tous les aliments et boissons contenant du fructose ou du saccharose (sucre de canne ou de betterave). On éliminera ainsi :

- le lait sucré et ses dérivés, les jus de fruits, les sirops, les limonades, la bière, le coca-cola, le cidre, le poiré.

- Le pain sucré, le pain d'épices, les pâtisseries et les biscuits.

- Le chocolat, le cacao, les confitures.

- Le miel (71% à 80% de fructose).

- Les fruits.

- La plupart des légumes : les carottes, les navets ; les artichauts, les topinambours, les crosnes, les endives, la chicorée, les asperges, les salsifis.

- Certains condiments : doivent être utilisés avec circonspection : certaines mayonnaises, certaines sauces contiennent parfois du fructose.

. Remarque concernant les médicaments :

Il n'est pas inutile de rappeler que beaucoup de préparations pharmaceutiques contiennent du sucre comme excipient, conservant ou édulcorant. D'autres contiennent par exemple du sorbitol comme produit actif. SACREZ et Coll. (144.) ont trouvé du fructose dans l'arobon. Il est également prudent de se méfier même de certaines farines de régime qui peuvent se présenter additionnées de sucre.

B - LES ALIMENTS AUTORISES -

Les aliments d'origine animale peuvent être autorisés.

- Les viandes et les poissons (mais il faut se méfier de certains pâtés de viandes, de certaines sauces qui peuvent également contenir des farines plus ou moins sucrées (145.).

- Les oeufs.

- Les fromages.

- Le lait non sucré : Rappelons quelques laits dépourvus de saccharose : ELEDON (babeurre) - GALLIA (entier-écrémé) - NIDO (entier) - PENNAC (entier-demi-écrémé) - MATERNA (entier) - ERDECO (demi-écrémé) - GLORIA (entier).

Le lait peut être éventuellement additionné de dextrine-maltose. Signalons quelques laits industriels dextri-maltosés : ALFALAC - PROTILAC (demi-écrémé) - LACTISSA (demi-écrémé). Mais les dosages effectués par SACREZ et Coll. (144.) sur un lait en poudre, partiellement écrémé dit dextro dextrine maltosé révélaient encore 1 gr ‰ de fructose et le lait de femme contient entre 0,5 gr. et 1,5 gr. ‰ suivant l'alimentation de la nourrice.

- Les graisses animales - l'huile d'olive et d'arachide.

- Le pain ordinaire et les farines ordinaires, les biscottes, les pâtes, le riz, la semoule, le tapioca.

L'alimentation végétale peut être assurée par les pommes de terre, les céréales, mais certaines céréales contiennent un lévulosine qui par dégradation libère du fructose. Le seigle peut aussi fournir un apport non négligeable de fructose, alors que le blé contient seulement 0,3% de fructose (145.).

Certains légumes contenant seulement des traces de fructose peuvent être tentés, tels les salades, les choux, les lentilles, les haricots secs.

L'élevage des nourrissons peut être grandement facilité par l'introduction de soupes à la viande, mises au point par le Professeur SACREZ, dans leur alimentation. Leur composition doit être adaptée à l'I.H.F. par l'élimination du sucre, du bouillon de légumes. On y adjoindra des farines naturelles ou bien de la farine de pommes de terre. La cuisson se fera sans

sucre, à l'eau salée.

L' institution d'un tel régime, suivi correctement et sans relâche, dès l'apparition des premiers troubles, suffit à écarter le danger des désordres métaboliques divers qui caractérisent la maladie. Le nourrisson ne présente alors aucune manifestation pathologique subjective ou objective, son développement est tout à fait harmonieux. Dans les formes modérées, l'évolution sous traitement est le plus rapidement favorable. Dans les formes graves l'institution du régime est plus délicate, car le fructose doit être entièrement éliminé. Le succès thérapeutique semble être également fonction de la précocité du traitement.

Chez certains malades on assiste à un accroissement du danger hypoglycémique , à mesure que le traitement correct est institué depuis plus longtemps (42 - 83.). Dans ces cas, de faibles écarts de régime peuvent provoquer des accidents hypoglycémiques très graves. Il faut traiter ces malades rapidement par des perfusions de sérum glucosé.

CONCLUSIONS

L'étude de 34 observations d'intolérance héréditaire au fructose, dont une publiée par Monsieur le Professeur R. SACREZ et ses Collaborateurs, nous permet de dégager les conclusions suivantes :

La maladie est héréditaire et familiale ; elle est transmise par un gêne récessif autosomique se manifestant chez les homozygotes.

Le début de l'affection est précoce et les symptômes majeurs apparaissent avec l'introduction d'aliments ou d'autres substances contenant du fructose, à l'état libre ou à l'état combiné.

La symptomatologie fonctionnelle comporte des troubles dyspeptiques à type de nausées et de vomissements, d'inappétence ou d'anorexie franche, sans manifestations diarrhéiques. Des accidents hypoglycémiques plus ou moins graves complètent le tableau clinique.

Objectivement la maladie se traduit par un retard staturo-pondéral important, par une hépatomégalie isolée, ou bien associée à un ictère et moins souvent à une splénomégalie ; enfin par la survenue possible d'épisodes fébriles inexpliqués. On note l'absence de cataracte et de retard psycho-moteur sérieux.

L'affection peut revêtir une forme bénigne, caractérisée par des difficultés d'élevage dans la première enfance et évoluant favorablement sous le régime sans fructose. Les formes graves, au contraire, évoluent très rapidement, en l'absence de traitement,vers la cirrhose hépatique avec possibilité de dénutrition et de cachexie extrême.

Le pronostic de l'intolérance héréditaire au fructose est fonction de la gravité de la maladie, de l'âge du malade au moment du diagnostic, de l'application correcte du régime sans fructose et éventuellement de l'existence de carences ou d'autres déficits enzymatiques associés.

Le diagnostic de l'affection repose sur la nature de ses caractères cliniques, mais surtout sur les modifications urinaires et sanguines entrainées par l'épreuve de charge au fructose qui révèle :

- dans les urines : - une fructosurie intermittente.
  - l'existence d'une hyperaminoacidurie globale dans

1/4 des cas étudiés,
- une albuminurie, et plus rarement une cylindrurie,

- dans le sang :
- Une chute impressionnante du glucose vrai dosé par la méthode à la glucose-oxydase,
- une hyperfructosémie plus ou moins marquée,
- une augmentation de la lactacidémie,
- une baisse du phosphore inorganique et une augmentation paralléle du magnésium sérique,
- une augmentation des acides gras libres du sérum.

Les études enzymologiques portant sur des fragments de foie prélevés par ponction biopsique, ainsi que sur du tissu intestinal prélevé "post mortem", sur la malade du Professeur SACREZ, révèlent le déficit primaire en 1-phospho-fructaldolase au niveau du foie et des intestins. Ce défaut enzymatique est responsable du blocage de la voie principale du catabolisme du fructose ; il entraîne une accumulation de fructose-1-phosphate. Ce produit intermédiaire toxique conduit à une mauvaise utilisation du fructose, mais retentit également sur le métabolisme du glucose et de là, sur le métabolisme des graisses, par une série d'inhibitions enzymatiques secondaires. Il en résulte un véritable blocage énergétique, dont l'aboutissement est la cirrhose, mise en évidence dans quelques cas, par des examens anatomo-pathologiques.

Le seul traitement logique de l'intolérance héréditaire au fructose consiste dans l'élimination complète du fructose du régime, tout en continuant par ailleurs à assurer une alimentation suffisante et équilibrée, de manière à permettre une croissance normale des jeunes malades.

VU
Strasbourg, le 22 Octobre 1964
Le Président de Thèse :
R. SACREZ.

VU
Strasbourg, le 23 Octobre 1964
Le Doyen de la Faculté de Médecine :
R. FONTAINE.

VU et PERMIS D'IMPRIMER
Strasbourg, le 24 Octobre 1964
Le Recteur de l'Académie,
Président du Conseil de l'Université :
M. BAYEN.

BIBLIOGRAPHIE

Les références qui n'ont pu être consultées dans l'article original sont marquées d'un astérique.

1. AEBI H. - Fructose und Proteinstoffwechsel. Mod. Probl. Paediat. IV., (1959), p. 503-508
2. ALAGILLE D. - Les gros foies du Nourrisson et de l'Enfant. Rev. Prat. 12, (1957), p. 3.453 - 3.461
3. ALAGILLE D. - Les anomalies congénitales du matébolisme du fructose Les entretiens de Bichat (1963) p. 213 - 216
4. BACH C., THIRIEZ H., SCHAEFER P. et CAYROCHE P. - Intolérance au Saccharose chez l'Enfant - Arch. Franç. Péd. 19 (1962) p. 1130 - 1145
5. BARBÉ P. et RIVRON J. - Hépatite métabolique ictérigène par intolérance héréditaire au fructose - Un nouveau cas. Arch. Franç. Péd. 20 (1963), p. 1021 - 1022.
6. BAYLON H., SCHAPIRA F., WEGMANN R., DREYFUS J.C., MOULIAS C., POYART et COUMEL P. - Note préliminaire sur l'étude clinique biologique, histochimique et enzymatique de la fructosurie essentielle. Rev. Franç. Etud. Clin. Biol. 7, 1962, p. 531 - 534.
7. BASTIDE P. - Enzymologie - 370 p. L'Expansion, Paris 1964.
8. BERNARD H., et RAMBERT P. - Métabolisme du fructose Path. Biol. 7, 1959, p. 1081 - 1087.
9. BERNIER J.J. et PAUPE J. - Schémas physiopathologiques VI. - Le métabolisme des glucides. Concours Médical, suppl. N° 8 1961.
10. BERNIER J.J. et PAUPE J. - Les erreurs congénitales du matébolisme. Concours Médical 84, 1962, p. 5168 - 5169.
11. BICKEL H. - Zur Klinischen Bedeutung verschiedener Melliturien. Mod. Prob. Paediat. IV. 1959 Karger, Basel New-York, p. 136 - 146.
12. BICKEL H. - Die nicht diabetischen Melliturien des Kindes. Mod. Probl. Paediat. VI., 1960, Karger Basel/New-York p. 313 - 336.
13. BICKEL H. - Stoffwechsel und Stoffwechselkrankheiten. Mschr. Kinderheilk. 111, 1963, p. 271 - 278.
14. BOISSIN J.P. - La cataracte galactosémique. Annales d'oculistique, ris 1961, p. 422 - 432.
15. BOLLMANN J.L., MANN C.F. - The physiology of the liver : the utilization of fructose following complete removal of liver.

Amer. J. Physiol., 96, 1931, p. 683.
16. BONNEFOY S. (Mme) - l'Intolérance héréditaire au Fructose. Thèse Méd. Lyon 104 p. 1961, N° 113, Bosc Frères. Lyon.
17. BONNEFOY S. (Mme) - L'Intolérance héréditaire au Fructose, Lyon Médical 93, 1961, p. 803 - 805.
18. BUTTURINI U. - Wirkung des Glucagons auf den Stoffwechsel der Zucker. Mod. Probl. Paediat. IV., 1959, p. 249 - 269.
19. CACHIN M. - L'hypoglycémie d'origine hépatique. Rev. Pratic. 26, 1957, p. 2865 - 2868.
20. CAHN Th. - La régulation des Processus métaboliques dans l'organisme. Presses Universitaires de France, Paris 1956.
21. CHAMBERS R.A. et PRATT R.T.C. - Idiosyncrasy to Fructose. Lancet 271, 1956, p. 340.
22. CHAPTAL J., PASSOUANT P., JEAN R., CADILHAC J., et RIBSTEIN R. - Electroencéphalographie et troubles du métabolisme des Hydrates de carbone. Mod. Probl. Paediat. IV, 1959, p. 569 586.
23. CHAPTAL J., JEAN R., DOSSA D., GUILLAUMONT R., et MOREL G., Etude Clinique et Biologique d'un nourrisson atteint d'hypoglycémie récurrente par sensibilité à la leucine. Archiv. Franç. Péd. 18, 1961, p. 405 - 419.
24. CHERNICK S.S., CHAIKOFF I.C. - Two blocks in carbohydrate utilization in the liver of the diabetic rat. J. Biol. Chim. 188, 1951, p. 389.
25. CHILDS B., SIDBURY J.B. - A survey of genetics as its applies to problems in medicine. Pediatrics 20, 1957, p. 117.
26. CLEMENT R. - Intolérance Héréditaire au Fructose. Presse Médicale 71, 1963, p. 1682 - 1684.
27. CORI C.F. - Enzymes and carbohydrate metabolism. Mod. Probl. Paed IV, 1959, p. 9 - 22.
28. CORI G.T., OCHOA S., SLEIN M.W., et CORI C.F. - The metabolism of fructose in liver. Isolation of fructose-1-phosphate and inorganic pyrophosphate. Biochim. et Biophys. Acta, 7, 1951 p. 304 - 317.
29. CORNBLATH M. - Hereditary Fructose Intolerance. New Engl. J. Med. 269, 1963, p. 1271 - 1278.
*30. CORSINI F. - Congenital Intolerance of Fructose. Clin. Ped. (Bologna), 42, 1960, p. 716 - 717.
31. COTTE J., MATHIEU M., et COLLOMBEL C. - Méthode d'identification des sucres sanguins et urinaires par chromatographie en couche mince. Path. Biol. 12, 1964, p. 747 - 749.
32. COUTEL Y., DIVET et NOURY S.T. - Sur un cas d'intolérance au fructose. Archiv. Franç, Pédiat. 20, 1963, p. 1022 - 1023.
33. CRANE R.K., KRAME S.M. - On the mechanism of the intestinal absorption of sugars. Biochim. et Biophys. acta 20, 1956, p. 568 - 569.
34. DAHLQUIST A., THOMSON D.L. - The digestion and absorption of sucrose by the intact rat. J. Physiol. London 167, 1963, p. 193 209.
35. DAUCHY F. - Introduction à l'étude des maladies métaboliques. Gaz. Méd. France 70, 1963, p. 3751 - 3752.
36. DEBRE R., DREYFUS J.C., SCHAPIRA G. et SCHAPIRA F. - Les en-

zymes sériques au cours des polycories glycogéniques. Mod. Probl. Paediat. IV, 1959, p. 179 - 183.
37. DELAITRE M. et FONTY M. - L'intolérance aux sucres chez le nourrisson. Gaz. Méd. France, 2, 1962, p. 213 - 219.
38. DORMANDY T.L., PORTER R.J. - Familial fructose and galactose intolerance. Lancet 1, 1961, p. 1189 - 1194.
39. DUBOIS R., LOEB H., OOMS H.A., GILLET P., BARTMANN J., CHAMPENOIS A. - Etude d'un cas d'hypoglycémie fonctionnelle par intolérance au fructose. Helv. Paediat. Acta 16, 1961, p. 90 - 96.
40. DUBOIS R., LOEB H. - Erreurs congénitales concernant le métabolisme des hydrates de carbone. Bruxelles Médical 42, 1961, p. 373 - 399.
41. DUBOIS R., MANNE R. - Déficits enzymatiques congénitaux intéressant l'utilisation des glucides. Annales NESTLE, N° 39, 1963.
42. DURAND P., RAZZI A., LAMEDICA G.M., MARTINO A.M. - L'intolleranza ereditaria al fruttoso. Minerva Médica 54, 1962, p. 970 - 975.
43. ERDHEM, ERDEN F., STEINITZ K. - Etude sur un cas de laevulosurie essentielle. Acta Med. Scand. 97, 1938, p. 455.
44. FALCK W. - Beiträge zum Fructose Stoffwechsel bei Kindern. 184, 1955, p. 319 - 351.
45. FANCONI G. - Die Angeborenen Anomalien des Kohlenhydrat-Stoffwechsell Mschr. Kinderh. 110, 1962, p. 138 - 148.
46. FANCONI G., et WALLGREN A. - Lehrbuch der Pädiatrie. 1 Vol. 1142 p. Schwabe et Cie, BASEL 1963.
47. FITCH W.H., HILL R., CHAIKOFF I.L. - The effect of fructose feeding on glycolytic enzyme activities of the normal ratliver J. Biol. Chim. 234, 1959, p. 1048 - 1051.
48. FÒA P.P., GALANSINO G., et POZZA G. - The secretion of Insulin following injection of galactose and other sugars. Mod. Probl. Paediat. IV., 1959, p. 382 - 385.
49. FÒA P.P., GALANSINO G. et D'AMICO G. - Glucagon Problems. Mod. Probl. Paediat. IV., 1959, p. 237 - 248.
50. FRANCOIS R., FREDERICH A., VINCES R., BERTRAND Mme et Mme RUITTON-UGLIENGO - Intolérance isolée au saccharose. Pédiatrie 18, 1963, p. 563 - 579.
51. FREZAL J. et REY J. - La galactosémie et l'Intolérance Héréditaire au Fructose. Méd. Infantile 69, 1962, p. 303 - 313.
52. FROESCH E.R., PRADER A., LABHART A., STUBER H.W., WOLF H.P. - Die Hereditäre Fructoseintoleranz, eine bisher nicht bekannte Kongenitale Stoffwechselstörung. Schweiz. Med. Wschr. 87, 1957, p. 1168 - 1178.
53. FROESCH E.R., PRADER A., LABHART A. - Hereditäre Fructoseintoleranz. Mod. Probl. Paediat. IV. 1959, p. 520 - 527.
54. FROESCH E.R., PRADER A., WOLF H.P., LABHART A. - Die hereditäre Fructoseintoleranz. Helv. Paed. Acta 14, 1959, p. 99 - 112.
55. FROESCH E.R., GINSBERG J.L. - Fructose metabolism of adipose tissu comparition of fructose and glucose metabolism in epididymal adipose tissu of normal rats. J. Biol. Chim. 237, 1962, p. 3317 - 3324.

56. FROESCH E.R., WOLF H.P., BAITSCH H. - Hereditary fructose intolerance. An inborn defect of hepatic fructose-1-phosphate splitting aldolase.
Amer . J. Med. 34, 1963, p. 151 - 161.
57. FROESCH E.R., PRADER A. - Insulin response to fructose and galactose. Lancet 1, 1963, p. 954.
58. GARROD A.E. - Inborn Errors of metabolism. Lancet 73, 1908, p. 142 214.
59. GENTIL Cl. - L'intolérance héréditaire au fructose. Actualités pédiatriques 5° série 1963, p. 73 - 85. Doin et Cie, Paris.
60. GENTZ J. , LEHMANN O., ZETTERSTROM R. - Studies on leucin-induced hypoglycemia. Acta Paed. 51, 1962, p. 169 - 179.
61. GERBEAUX J. et MALLET R. - Les troubles héréditaires du métabolisme. Revue Pratic. 12, 1962 , p. 3207 - 3215.
62. GENTIL C., COLIN J., VALETTE A.M., ALAGILLE D. et LELONG M. Etude du métabolisme glucidique au cours de l'I.H.F. Essai d'interprétation de l'hypoglycémie. Rev. Franç. Etud. Clin. Biol. IX, 1964, p. 596 - 607.
63. GILGEN A., LEUTHART F., - Effect of insulin and glucose on fructose metabolism in the rat diaphragm. Helv. Physiol. Pharm. Acta (Basel) 20, 1962, p. 231 - 236.
64. GILLET P. - L'hypoglycémie fonctionnelle. Acta Paediat. Bel. 14, 1960 p. 6 - 19.
65. HAGERMAN D.D., VILLEE C.A. - The transport of fructose by human placenta. J. Clin. Invest. 31, 1952, p. 911.
66. HARRIS H. - Biochimie génétique humaine.
320 p. Masson Edit. Paris 1964.
67. HERS H.G. - La fructokinase du foie. Biochim. Biophys. Acta 8, 1952, p. 416 - 423.
68. HERS H.G., JACQUES P. - Hétérogénéité des aldolases. Arch. Intern. Physiol. 61, 1953, p. 260 - 261.
69. HERS H.G., BEAUFAY H., DE DUVEC - L'analyse simultanée des hexoses, trioses et de leurs esters phosphorés. Biochim. Biophys. Acta 11, 1953, p. 416 - 426.
70. HERS H.G., KUSATA T. - Le métabolisme du fructose-1-phosphate dans le foie. Biochim. Biophys. Acta. 11, 1953, p. 427 - 437.
71. HERS H.G. - Le métabolisme du fructose. Thèse d'Agrégation de l'Enseignement Supérieur. Edit. ARSCIA, 60, rue de l'Etuve , Bruxelles 1957, 200 p.
72. HERS H.G. et JOASSIN G. - Anomalies de l'aldolase hépatique dans l'intolérance au fructose. Enzymol. Biol. Clin. 1, 1961, p. 4 - 14.
*73. HERS H.G. - Recent developments in the biochemistry of glycogen storage disease and of fructose intolerance. Chemisch Weekblad 57, 1961, p. 437 - 440.
74. HERS H.G. - Augmentation de l'activité de la glucose-6-phosphatase dans l'intolérance au fructose. Rev. intern. Hépatol. 12, 1962 p. 777 - 782.
75. HERS H.G. - Etude enzymatique sur fragments hépatiques. Rev. Intern. Hépatol. 9, 1959, p. 35 - 55.
76. HOLZEL A. - Some aspect of galactosemia.
Mod. Probl. Paediat. IV., 1959, p. 388 - 401.

77. HOWEL R.R., ASHTON D.M., WYNGAARDEN - Glucose-6-phosphatase deficiency glycogen storage disease. Pediatrics 29, 1962, p. 553.
78. HSIA D.Y.Y. - Inborn errors of metabolism. 358, p. The Year Book Publishers - Chicago 1961.
79. ISAAC S. - Uber die Umwandlung von Lăvulose in Dextrose in der Kunstlich durchströmten Leber. Z. Physiol. Chem. 89, 1914, p. 78.
80. JEUNE M., PLANSON E., COTTE J., BONNEFOY (Mme), NIVELON J.L., SKOSOWSKY J. - L'intolérance héréditaire au fructose. A propos d'un cas. Pédiatrie 16, 1961, p. 605 - 626.
81. KALETTA U., WOLF H.P., et LEUTHARDT L. - Chromatographietrennung von 1-Phospho-fructaldolase und diphospho-fructaldolase der Leber. Helv. Chim. Acta 40, 1957, p. 1027.
82. KATTERMANN R., DOLD U., HOLZER H. - D-Glycerat bein Fructoseabbau in der Leber. Biochim. Zschr. 334, 1961, p. 218 - 226.
83. KAPLAN M., STRAUS P., BREVART P., GOROUBEN J. Cl. et BEDU-SAADA J. - Etude clinique et biologique d'un cas d'intolérance au fructose chez un nourrisson. 39, 1963, p. 2733 - 2742.
84. KAYSER Ch. - Fonctions de Nutrition. Physiologie Tome I 958 p. Ed. Med. Flammarion Paris 1963.
85. KELLER W., WISKOH A. - Hereditäre Fructoseintoleranz. Lehrbuch der Kinderheilk. 1090 p. Georg. THIEME Edit. Stuttgart 1961
86. KHACHADURIAN A.K. - Non alimentary Fructosuria. Pediatrics 32, 1963, p. 455 - 457.
87. KIYASU J.Y. et CHAIKOFF I.L. - On the manner of transport of absorbed fructose. J. Biol. Chem. 224, 1957, p. 935 - 939.
88. KNORR D. WITTERMANN E. - Fructoseintoleranz und das Verhalten der Unveresterten Fett-säuren bei Fructosebelastung. Klin. Wschr. 41, 1963, p. 565.
89. KOECHER P.H. - Klinische Diagnostik für den Kinderarzt. 347. p. Edit. Ferdinand Enke Stuttgart 1964.
90. KUCK J. Jo. - The formation of fructose in the ocular lens. Archiv. Opht. (Chicago) 65, 1961, p. 840 - 846.
91. KUCK J. Jr. - Glucose metabolism and fructose synthesis in the diabetic rat lens. Invest. Opht. (St Louis) 1, 1962, p. 390 - 395.
92. LAMY M., FREZAL J., et REY J. - Les troubles héréditaires du métabolisme. Leur importance en médecine. Bull. et Mem. Soc. Méd. Hôp. Paris 1, 1962, p. 48 - 53.
93. LARON Z. - Essential benign fructosuria. Arch. Dis. Child. 36, 1961, p. 273 - 277.
94. LANDING B.H. - Lesions of the liver in hereditary metabolic diseases. Ann. Ny Acad. Sci. 111, 1963, p. 399 - 411.
95. LELONG M., ALAGILLE D., GENTIL, COLIN J., MERCIER C., TUPIN J., BOUQUIER J., - L'intolérance héréditaire au fructose. Deux observations. Archiv. Franç. Pédiat. 19, 1962, p. 841 - 866.
96. LELONG M., ALAGILLE D., GENTIL C., COLIN J., TUPIN J., BOUQUIER J. - Cirrhose hépatique et tubulopathie par absence congénitale de l'aldolase hépatique. Intolérance héréditaire au fructose. Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris 113, 1962

p. 58 - 72.
97. LESTRADET H. et MARTIN G. - Galactosémie congénitale. Rev. Praticien 9, 1959, p. 939 - 949.
98. LEUTHARDT F. et WOLF H.P. - Uber die Spezifität der Aldolase. IV. Mitteilung über den Stoffwechsel der Fructose in der Leber. Helv. Chim. Acta 37, 1954, p. 1734 - 1747.
99. LEUTHARDT F. - Neue Ergebnisse auf dem Gebiet des Kohlenhydrat-Stoffwechsels. Mod. Probl. Paediat. IV. 1959, p. 1 - 16.
100. LEUTHARDT F. - Der Stoffwechsel der Fructose. Schweiz. Med. Wschr. 90, 1960, p. 455 - 459.
101. LEUTHARDT F. et PRADER A. - Troubles héréditaires du Métabolisme du fructose. Min. Medica 51, 1960, p. 935.
102. LEVIN B., OBERHOLZER V.G., SNODGRASS G., STIMMLER L. and WILMERS M.J. - Fructosaemia - An Inborn Error of Fructose metabolism Archiv. Dis. Childh. 38, 1963, p. 220 - 230.
103. LINNEWEH F. - Erbliche Stoffwechselkrankheiten. Urban Schwarzenberg Edit. Munchen Berlin 1962.
104. LOEB H., CHAMPENOIS A., CONARD V. - Etude de la tolérance glucidique chez l'enfant. Présentation des résultats observés entre six mois et quinze ans. Rev. Franç. Clin. Biol. 3, 1961 p. 68.
105. LUST M. - Le miel et le sucre interverti en diététique infantile SCALPEL (Bruxelles) 116, 1963, p. 787 - 790.
106. LUST M. - Quelques Notions sur les erreurs innées du métabolisme des glucides. SCALPEL 116, 1963, p. 835 - 845.
107. MACHO L. - The influence of endocrine glands on carbo-hydrate metabolism. The effect of thyroïd hormone on utilization of fructose. Archiv. Intern. Physiol. et Biochim. 68, 1960, p. 713 719.
108. MALYOTH G., SCHEPPE K., STEIN H.W. - Fructosurie, Pentosurie, Mannosurie, (Uber eine seltene familiäre Störung des Kohlenhydratstoffwechsels. Klin. Wschr. 30, 1952, p. 1018 - 1020.
109. MEHNERT H., STUHLFAUTH K., MEHNERT B., LAUSCH R., et SEITZ W. -Vergleichende Untersuchungen zur Resorption von glucose - Fructose und sorbit beim Menschen. Klin. Wschr. 37, 1959 p. 1138 - 1142.
110. MEHNERT H., FOERSTER H. - Die Prüfung der Resorption von glucose Fructose und Sorbit mit einer neuen Methodik. Klin. Wschr 39, 1961, p. 596 - 597.
111. MENDELOFF A.I., WEICHSELBAUM T.E. - Rôle of the human liver in the assimilation of I.V. administrated fructose. Metabolism 2, 1953, p. 450.
112. MERKLEN F.P. et BERTHAUX P. - La régulation de la glycémie. Rev Praticien 26, 1957 p. 2829 - 2835.
113. METAIS P., JUIF J.G., SACREZ R. - Etude biochimique d'un cas d'Intolérance héréditaire au fructose. Ann. Biol. Clin. 20, 1962, p. 801 - 811.
114. MIGONE L. - Fonctions métaboliques dans le choc. Europa Medica II. 1963, p. 77 - 81.
115. MILHAUD G., ALAGILLE D. et GENTIL C. - Technique de mise en évidence des Erreurs congénitales du métabolisme chez l'homme C.R. Acad. Sci. 357, 1963, p. 541 - 544.

116. MINKOWSKI O. - Untersuchungen über den Diabetes mellitus nach Extirpation des Pancreas.
Archiv. Exp. Path. Pharmak 31, 1893, p. 85.
117. MONCEAU A.M. (Mlle) - La Fructosurie essentielle. Thèse Méd. Paris, 1962, N° 745 73 P.
118. MULLER F. - Das Verhalten des inorganischen Blutphosphat während der Fructose und Phosphat Infusion. Z. Ges Exp. Med. 137 1963, p. 470 - 482.
119. MURRAY R.C. - Metabolism of fructose in man. Minnesota of Medecine 43, 1960, p. 605 - 613.
120. NAJJAR V.A. et Mc COY E.E. - Maladies provoquées par la suppression ou l'absence de l'activité enzymatique. Mod. Probl. Paediat. IV. 1959 p. 109 - 115.
121. NIKKILÄ E.A., SOMERSALO O., PITKANEN E., PERHEENTUPA J. Hereditary fructose intolerance, an inborn deficiency of liver aldolase complex.
Metabolism (New-York) 11, 1962, p. 727 - 731.
122. NIKKILA E.A., PERHEENTUPA J. - Non esterified fatty acids and fatty liver in hereditary fructose intolerance. Lancet 2, 1962, p. 1280.
123. NORDMANN J., MANDEL P., ACHARD M. - Inhibition of sugar metabolism in the lens. Brit. J. Opht. 38, 1954, p. 673.
124. PEANSKY P., PLETTSCHER A. - Bovine liver aldolase. J. Biol. Chem. 233, 1958, p. 365.
125. PENROSE L.S. - Introduction à la génétique humaine. Traduit de l'Anglais par le Dr. Jean FREZAL. 196 p. Edit. Armand Colin, 103 Bld St Michel Paris V°.
126. PERCHERON F., YONGER J., et BEDU-SAADA J. - Dosage colorimétrique du Fructose dans le sang au cours des épreuves de charge en Fructose. Ann. Biol. Clin. Paris, 21, 1963, p. 645 - 651.
127. PERHEENTUPA J., PITKÄNEN E., NIKKILA E.A., SOMERSALO O. and HAKOSALO J. - Hereditary fructose intolerance - Clinical Study of Four Cases. Ann. Paediat. Fenniae (Helsinki) 9, 1962, p. 221 - 235.
128. PERSSON, LARSON Y. et STERKY G. - Effect of Glucagon on the plasma level of free fatty acids. Acta Paediat. Suppl. 135, 1962, p. 165 - 170.
129. PFÄNDLER U. - L'importance des facteurs génétiques dans les troubles métaboliques de l'enfant. Mod. Probl. Paediat. 3, 1957, p. 542 - 592.
130. PITKÄNEN E., PERHEENTUPA J. - Multiple enzyme deficiency with fasting hypoglycemia. Ann. Paediat. Fenn. (Helsinki) 8, 1962 p. 197.
131. PITKÄNEN E., PERHEENTUPA J. - Uber die, von Fructose verursachten Veränderungen im Zucherintermediärgehalt der Leber bei der Ratte in vitro und in vivo.
Ann. Paediat. Fenn. (Helsinki) 6, 1962, p. 645.
132. PITKÄNEN E., PERHEENTUPA J. - Eine Biochemische Untersuchung über zwei Fälle von Fructoseintoleranz. Ann. Paediat. Fenn. (Helsinki) 8, 1962, p. 236 - 244.
133. PLETSCHER A., FAHRLÄNDER H., STAUB H. - Zum Kohlenhydrat-

stoffwechsel : Fructoseumsatz bei gesunden Diabetiker und Leberkranken. Helv. Physiol. Pharmacol. Acta 9, 1951, p. 46.

134. PRADER A. et RENOUX M. - Les Fructosuries. L'Hôpital 46, 1958, p. 235 - 238.
135. PRADER A. - Hereditary Fructose intolerance. Maandschrift Kindergeneeskunde. 28 1960, p. 45 - 50.
136. RAMBERT P. - Les hypoglycémies d'origine surrénale et hypophysaire. Rev. Praticien 26, 1957, p. 2859 - 2863.
137. RENOLD A.E., JEANRENAUD B., WINEGRAD A.I. et MARTIN D.B. Adipose tissue : A major site of metabolic interrelation between carbohydrates and fats. Mod. Probl. Paediat. IV, 1959, p. 119 - 134.
138. REINHOLD H., STRACK E., MUELLER F. - Uber die Resorptionsgrösse und den Blutspiegel der Fructose beim Kaninchen. Z. Ges. Exp. Med. 136, 1962, p. 145 - 155.
139. RIVOIRE R., BERMOND A. - Un cas de levulosurie. Bull. Soc. Med. Hôp. Paris 54, 1938, p. 1049.
140. ROE J.H. - A colorimetric method for the determination of Fructose in blood and urine.
J. Biol. Chem. 107, 1934, p. 15.
141. ROSENKRANZ A. - Fructosestoffwechsel bei Essentieller Fructosurie. Klin. Wschr. 38, 1960, p. 1090 - 1093.
142. ROSENKRANZ A. - Angeborenen Anomalien des Fructosestoffwechsels. Mschr. Kinderhk. 110, 1962, p. 170 - 171.
143. ROYER P. - Les Hypoglycémies spontanées de l'Enfance. Revue Praticien 26, 1957, p. 2875 - 2882.
144. SACREZ R., JUIF J.G., METAIS P., SOFATZIS J. et DUROF N. - Un cas mortel d'intolérance héréditaire au fructose. Etude biochimique et enzymatique. Pédiatrie 17, 1962, p. 875 - 889.
145. SACREZ R., JUIF J.G. et PAIRA M. - Diététique de la Galactosémie et de l'Intolérance au Fructose. Rev. Franç. Diét. 30, 1964, p. 13 - 15.
146. SAMOLS E., DORMANDY T.L. - Insulin response to fructose and galactose. Lancet, 7279, 1963, p. 478 - 479.
147. SCHAPIRA F., SCHAPIRA G., DREYFUS J.C. - The enzymatic defect of benign fructosuria. Enzym. Biol. Clin. (Basel) 1, 1961/1962, p. 170 - 175.
148. SCHAPIRA G., SCHAPIRA F. - Les aldolases du sérum. Ann. Biol. Chem. 18, 1960, p. 1.
149. SCHENKEL J.P., POMETTA D. et PLATTNER H.C. - Etude de l'effet de la surcharge de Fructose sur la Glycémie du sujet sain et diabétique. Rev. Franç. Et. Clin. et Biol. 6, 1961, p. 1078 - 1081.
150. SCHREIER K. - Experimentelle Untersuchungen mit markierter Fructose und Glucose. Mod. Probl. Paediat. IV 1959, p. 93 - 100.
151. SCHREIER K. - Die angeborenen Stoffwechselanomalien 384 p. Georg. Thieme Verlag - Stuttgart 1964.
152. SCHREIER K. - Angeborener Stoffwechselanomalien der Fructose. Deutsch. Med. Wschr. 85, 1960, 1733 - 1734.
153. SCHWARTZ R., GAMSU H., MULLIGAN P., REISSNER S.H., WY-

BRECHT S.H. and CORNBLATH M. - Transient Intolerance to exogenous Fructose in the New-Born. J. Clin. Invest. 43, 1964, p. 333 - 340.

154. SENDRAIL M. - Diagnostic des hypoglycémies chroniques et indications thérapeutiques. Rev. Prat. 26, 1957, p. 2845 - 2857.

155. SIDBURY J.B. - Zur Biochemie der hereditären Fructoseintoleranz Helv. Paediat. Acta. 14, 1959, p. 317.

156. SLEIN M.W., CORI G.T., et CORI C.F. - A comparative study of hexokinase from yeast and animal tissues. J. Biol. Chem. 186, 1950, p. 763 - 780.

157. SOLS A. - Phosphorylation et transport actif des sucres. Symposium de la Société de Chimie Biol. Suppl. II, Chimie Biol. 1957.

158. SOMERSALO O. - Blood sugar regulation in children. Mod. Probl. Paed. IV. 1959, p. 150 - 154.

159. SMITHELLS R.W. - The early diagnosis of congenital anomalities. 198 p. Edit. Cassel and Company L.T.D. Londres 1963.

160. SPITZER J.J. and Mc ELROY W.J. - Some hormonal effects on uptake of full fatty acids by the liver.
Amer. J. Physiol. 199, 1960, p. 876 - 878.

161. STEINITZ H., STEINITZ K. et MIZRACHI O. - Fructosurie Essentielle - Etudes sur le métabolisme intermédiaire dans l'administration I.V. de fructose. Schweiz. Med. Wschr. 93, 1963, p. 756 - 760.

162. STRACK E., REINHOLD H., MUELLER F. - Blutspiegel und Ausscheidung von Fructose bei intravenaler Dauerinfusion. Z. Ges. Exp. Med. 135 1962, p. 431 - 443.

163. STUHLFAUTH K., ZOLLNER V. - Der Einfluss von Fructose auf den Gehalt des Serums an nicht veresterten Fettsäuren. Klin. Wschr. 37, 1959, p. 1163 - 1165.

164. STUHLFAUTH K. - Lävulose. Anwendung in der modernen Therapie. Med. Klin. 53, 1958, p. 1554.

165. TAGNON R.F., CORVILLAN J. - Utilization of Fructose by nervous system in man. J. Clin. Endocrin. Metab. 19, 1959, p. 509.

166. THORN W., BUSCH E.W., PHILIPPU A. et LIEMANN F. - A.T.P. - A.D.P. - Pyruvat und Lactatgehalt in Blut und Leber nach intravenöser Fructose und Mannose Belastung.
Pflülger Archiv. Bes. Physiol. 272, 1961, p. 490 - 506.

167. VERZAR F., SULLMANN H. - Die Bildung von Phosphorsäurenestern in der Darmschleimhaut bei der Resorption.
Biochem. Zeitschr. 289 (1937), p. 233.

168. WALKER D.G. - The postnatal development of hepatic fructokinase. Biochem. J. 87, 1963, p. 576 - 581.

169. WALLENFELS K. - Uber das Vorkommen von freier Fructose im menschlichen Blut. Naturwissenschaften 38, 1951, p. 238.

170. WEILL J. et COROUBEN J. Cl. - Les méliturie de l'enfant.
Presse Médicale 69, 1961, p. 278 - 280.

171. WEILL J. et COROUBEN J. Cl. - Les problèmes actuels de l'intolérance au lait.
Revue de Médecine, 3° année (Nlle série) 1962, p. 105 - 114.

172. WILBRANDT W. - Transportsysteme für Zucker.
Mod. Probl. Paediat. IV. 1959, p. 30 - 49.

173. WILSON T.H. - Intestinal absorption 263 P.
W.B. Saunders - Company Edit. Philadelphia - London 1962.
174. WOLF H.P., LEUTHARDT F. - Uber die Glycerindehydrase der Leber.
Helv. Chim. Acta 36, 1953, p. 1463 - 1467.
175. WOLF H.P. - Biochemische Untersuchungen zur hereditären Fructose Intoleranz.
Mod. Probl. Paediat. IV. 1959, p. 528 - 534.
176. WOLF H.P., ZSCHOCKE D., WEDEMEYER F.W., HUBNER W. - Angeborene Hereditäre Fructoseintoleranz.
Klin. Wschr. 37, 1959, p. 693 - 704.
177. YEAR BOOK of Pediatrics - Biochemical Study of two Cases of Fructose Intolerance. p. 67,504 pages.
Year Book Medical Publishers - 35, East Wacker Drive, Chicago 1.
178. ZIMMER K. - Levulose im Harn eines Diabetikers.
Arch. Med. Wschr. 2, 1876, p. 329.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 1

Chapitre 1 : HISTORIQUE 3

Chapitre 2 : RAPPEL BIOCHIMIQUE : LE METABOLISME DU FRUCTOSE 7
A. Le Fructose : Propriétés physiques et chimiques 7
B. Les Sources du Fructose 8
C. La Digestion et l'absorption intestinale du Fructose 9
1° Lieu de la digestion et de l'absorption 9
2° Le mécanisme de l'absorption intestinale du fructose 10
D. Le Catabolisme du fructose 12
I. La Voie principale - fructokinasique 12
1° La transformation du fructose en fructose-1-phosphate 12
2° La scission du fructose-1-phosphate en 2 trioses 12
3° Le devenir des trioses résultant de la réaction aldolasique 14
II. Les Voies accessoires du métabolisme du fructose 15
1° La voie hexokinasique 15
2° La voie musculaire 15
3° Dans le tissu rénal 15
4° Dans le cerveau 15
E. La Régulation du Métabolisme du fructose 16
1° Influences hormonales 16
a) Action de l'insuline 16
b) Influence des hormones surrénales 16
2° Les autres facteurs de régulation 17
a) La teneur en enzymes 17
b) La teneur en électrolytes et en A.T.P. 17
c) La richesse en coenzymes 17

Chapitre 3 : HISTOIRE CLINIQUE D'UN CAS D'INTOLERANCE HEREDITAIRE AU FRUCTOSE 19
A. Etude Clinique 19
B. Etude Biologique 21

Chapitre 4 : DESCRIPTION CLINIQUE D'ENSEMBLE DE L'I.H.F. 27
I. Etiologie 27
II. La Symptomatologie clinique de la maladie 29
- Les Signes Fonctionnels 29
- Les signes Physiques 31
III. Evolution et Pronostic de l'Affection 35
A. Dans les Formes bénignes 35
B. Dans les Formes graves 35
IV. Etude Biologique de l'I.H.F. 37
A. Les Examens complémentaires 37
B. L'Epreuve de charge au Fructose 41
C. L'Etude Enzymologique 43
D. Les autres examens complémentaires 45
E. L'Etude anatomo-pathologique 46
V. Le Diagnostic de l'I.H.F. 46
A. Le Diagnosti positif 46
B. Le Diagnostic différentiel 47

Chapitre 5 : PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INTOLERANCE HEREDITAIRE AU FRUCTOSE 51
A. Le Trouble fondamental : l'absence d'aldolase 51
B. Le Retentissement du blocage enzymatique 52
1° Au niveau du foie 53
2° Au niveau de la muqueuse intestinale 55
3° Les manifestations hypoglycémiques 55
4° L'évolution vers la cirrhose 56
5° Les manifestations rénales 57
6° L'absence de cataracte et de retard psychomoteur sérieux . 57
7° Problème des intolérances associées 58

Chapitre 6 : LE TRAITEMENT DE L'INTOLERANCE HEREDITAIRE AU FRUCTOSE 59

CONCLUSIONS 63

BIBLIOGRAPHIE 67

ARDIC STRASBOURG